


# ACTUALITES PHARMACUETIQUES




## Volume 55, Issue 557, Supplement, Pages 1-32
(June 2016)


LEMONDEDESPHARMACIENS

LEMONDEDESPHARMACIENS

#LemondedesPharm

# actualités pharmaceutiques



Édité par Elsevier Masson SAS Société par actions simplifiée à associé unique, au capital social de 47 275 384 euros • RCS Nanterre 542 037 031
Siège social : 62, rue Camille-Desmoulins, 92130 Issy-les-Moulineaux • Actionnaire unique : Elsevier Holding France SAS • Standard : 01 71 16 55 00 • Tél. : composer le 01 71 16 suivi des quatre chiffres de votre correspondant



**Rédacteur en chef et président du comité de rédaction**

**Jacques Buxeraud,** Professeur des Universités, Chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie, 87025 Limoges, France
jacques.buxeraud@unilim.fr

**Rédacteur en chef adjoint**

**Sébastien Faure,** Professeur des Universités, Pharmacologie, Faculté de Pharmacie, 49045 Angers, France

**Comité scientifique**

• François-André Allaert, Professeur, Chaire d'évaluation des allégations de Santé & Cen Nutriment, 21000 Dijon, France
• Francis Comby, Maître de conférences des Universités, Chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie, 87025 Limoges, France
• Marianne Le Reste, Docteur en Pharmacie, Conseiller scientifique en odontologie, 75002 Paris, France
• Catherine Leyrissoux, Pharmacien, 56601 Lanester, France
• Annelise Lobstein, Professeur des universités, Laboratoire de pharmacognosie et biologie végétale, Faculté de pharmacie de Strasbourg, Strasbourg, France
• Jean-Michel Mrozovski, Président du Comité de valorisation de l'acte officinal (CVAO), 94200 Ivry-sur-Seine, France
• Brigitte Vennat, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Université d'Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France
• Jean-Jacques Zambrowski, Docteur en médecine, Professeur associé, Université René Descartes-Paris V, Consultant en stratégies et économie de la santé, 75006 Paris, France

**Comité de rédaction**

• Caroline Battu, Pharmacien, 83000 Toulon, France
• Stéphane Berthélémy, Docteur en Pharmacie, 17420 Saint-Palais-sur-Mer, France
• Vice-président chargé de la communication de l'Association nationale des étudiants en pharmacie de France, 75008 Paris, France
• Françoise Couic-Marinier, Docteur en Pharmacie, 87350 Panazol, France
• Yannick Frullani, Docteur en Pharmacie, 33000 Bordeaux, France
• Sylvie Juvin, Pharmacien, 94300 Vincennes, France
• Yves Michiels, Docteur en Pharmacie, Maître de conférences associé, Faculté de Pharmacie, 21079 Dijon, France
• François Pillon, Pharmacologue, 21000 Dijon, France



**Président et directeur de la publication**
Daniel Rodriguez

**Directrice des revues professionnelles**
Yasmina Ouharzoune
> y.ouharzoune@elsevier.com

**Rédactrice en chef**
Elisa Derrien [54 51]
> e.derrien@elsevier.com

**Première secrétaire de rédaction**
Marie Rainjard [50 42]
> m.rainjard@elsevier.com

**Secrétaire de rédaction**
Servane Olry [50 48]
> s.olry@elsevier.com

**Assistante de la rédaction**
Virginie Riou [54 53]
> v.riou@elsevier.com
Fax : 01 71 16 51 59 / 51 81
E-mail : actupharm@elsevier.com

**Responsable de production éditoriale**
Sophie Levert [54 58]
> s.levert@elsevier.com

**Publicité**
Nicolas Zarjevski
> n.zarjevski@elsevier.com
Tél. : 01 71 16 51 38
Fax : 01 71 16 51 51

**Coordination trafic publicité**
Brigitte Delort [53 01]
> b.delort@elsevier.com

**Petites annonces**
Nathalie Gérard
> n.gerard@elsevier.com
Tél. : 01 71 16 51 32. Fax : 01 71 16 51 51

**Responsable marketing**
Sonia Tadjdet [53 60]
> s.tadjdet@elsevier.com

**Abonnements**
Tél. : (33) 01 71 16 55 99
Fax : (33) 01 71 16 55 77
> http://em-consulte.com/infos
Pour tout changement d'adresse, prière de joindre l'étiquette d'expédition.

**Actualités pharmaceutiques**
(10 n^os/an + 4 carnets de formation)
• Abonnements individuels
Particuliers : 238 €
• Étudiants (sur justificatif) : 110 €
• Abonnements institutionnels
France : 300 € / UE + Suisse : 381 €
Reste du monde : 381 €
• Prix de vente au numéro : 33 €

**Imprimé par :** Jouve
53101 Mayenne.

**Commission paritaire :**
n° 1017 T 81121

**ISSN :** 0515-3700

**Dépôt légal :** à parution



Cette publication et son contenu sont protégés par le copyright de Elsevier Masson SAS, et les dispositions suivantes s'appliquent à leur utilisation :

**Reproduction de contenus**

Aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, saisie dans un système de sauvegarde, ou transmise sous quelque forme que ce soit, électronique, mécanique, par photocopie, enregistrement ou autre, sans l'autorisation préalable de l'éditeur.
Les simples photocopies d'articles isolés sont autorisées pour un usage privé, dans la mesure où les lois nationales relatives au copyright le permettent. L'autorisation de l'éditeur et le paiement de redevances sont obligatoires pour toutes les autres photocopies, y compris les copies multiples ou systématiques, les copies effectuées à des fins promotionnelles ou de publicité, la revente ou toute autre forme de distribution de documents. Des tarifs spéciaux sont disponibles pour les institutions d'enseignement qui souhaitent faire des photocopies à des fins non commerciales d'enseignement. Les personnes peuvent obtenir les autorisations nécessaires et payer les redevances correspondantes auprès du Centre français d'exploitation du droit de la copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris, France).

**Supports dérivés**

Les abonnés sont autorisés à effectuer des copies des tables des matières, ou à établir des listes d'articles comprenant des extraits pour un usage interne à l'intérieur de leurs institutions. L'autorisation de l'éditeur est requise pour toute revente ou divulgation en dehors de l'institution. L'autorisation de l'éditeur est requise pour tous autres travaux dérivés, y compris les compilations et les traductions.

**Responsabilité**

La rédaction se réserve le droit de refuser toute insertion, sans avoir à justifier sa décision. Les propos publiés n'engagent que leurs auteurs. Tous droits de reprographie à des fins de vente, de location, de publicité ou de promotion réservés à l'éditeur.
La responsabilité de l'éditeur ne saurait en aucune façon être engagée pour tout préjudice et/ou dommage aux personnes et aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées contenus dans la présente publication. En raison de l'évolution rapide des sciences médicales, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie. Bien que toutes les publicités insérées dans cette revue soient supposées être en conformité avec les standards éthiques et médicaux, l'insertion de publicités dans ce journal ne constitue aucune garantie ou reconnaissance de qualité ou de la valeur d'un produit ou des déclarations faites par le producteur de celui-ci à propos de ce produit.



**Indexation**

Revue indexée sur Science Direct, Scopus

# Les nouveaux médicaments de la cancérologie

Jacques BUXERAUD[a,*]
Professeur des Universités
Sébastien FAURE[b]
Professeur des Universités

[a]Faculté de pharmacie, 2 rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges cedex, France
[b]UFR santé, département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

**De nombreux médicaments de la cancérologie obtiennent chaque année une autorisation de mise sur le marché (AMM), notamment des thérapeutiques antinéoplasiques ciblées de types inhibiteurs de tyrosine kinase. Ces médicaments s'administrent par voie orale et ont la particularité de posséder des indications ciblées sur certains types de cancers.**

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

*Mots clés* - antinéoplasique ; bosutinib ; inhibiteur de tyrosine kinase ; régorafénib ; thérapie ciblée ; vismodegib

**New drugs in oncology.** Each year, numerous oncology drugs obtain marketing authorisation (MA), notably targeted antineoplastic therapies such as tyrosine kinase inhibitors. These drugs are administered orally and have the particularity of being indicated for targeting specific types of cancers.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

*Keywords* - antineoplastics; bosutinib; regorafenib; targeted therapy; tyrosine kinase inhibitor; vismodegib

Deux nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase sont disponibles en France : Bosulif®, pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC), et Stivarga®, pour le traitement du cancer du côlon et des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Les antinéoplasiques se sont également enrichis d'un inhibiteur de la voie Hedgehog, Erivedge®, destiné au traitement du carcinome basocellulaire.

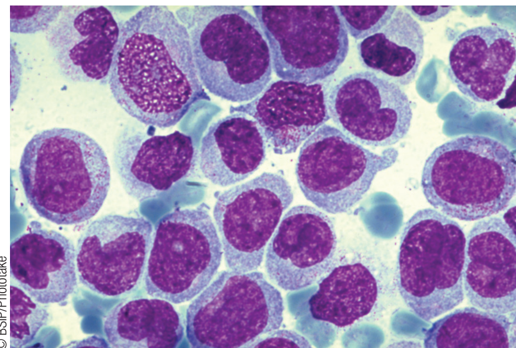
## Un antinéoplasique pour la prise en charge de la LMC

Le Bosulif® participe au contrôle de la division cellulaire, donc à celui de la croissance et de la propagation des cellules leucémiques dans la LMC.

- **Nom commercial :** Bosulif® (Pfizer).
- **Dénomination commune internationale (DCI) :** bosutinib.
- **Présentations :** comprimés pelliculés à 100 et 500 mg, boîtes de 28.
- **Liste I,** prescription initiale hospitalière semestrielle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
- **Remboursé par la Sécurité sociale à 100 %,** collectivités, amélioration du service médical rendu (ASMR) V.

### Indication

Bosulif® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de LMC à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+), en cas d'échec ou d'intolérance aux autres inhibiteurs de la tyrosine kinase actuellement disponibles (*encadré 1*) [1,2].




**Le bosutinib participe au contrôle de la division cellulaire, donc à celui de la croissance et de la propagation des cellules anormales dans la leucémie myéloïde chronique.**

### Posologie

La posologie recommandée est de 500 mg une fois par jour au long cours, par voie orale, au moment des repas. En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas en prendre une supplémentaire, mais maintenir la dose habituelle le lendemain. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que la maladie évolue ou qu'il ne soit plus toléré par le patient. Cette posologie peut être adaptée dans certains cas :

- augmentée jusqu'à 600 mg une fois par jour si nécessaire et si le traitement est bien toléré ;
- diminuée à 300-400 mg par jour en cas de mauvaise tolérance (élévation des transaminases, diarrhée, neutropénie, thrombopénie). Dans ce cas, le traitement doit tout d'abord être interrompu, puis peut être

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : jacques.buxeraud@unilim.fr (J. Buxeraud).


© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.03.016

## Encadré 1. Conseil au patient lors de la délivrance de Bosulif®

✦ **Le traitement qui vous a été prescrit** doit être pris de façon rigoureuse et nécessite un suivi régulier.

✦ **Conservez votre médicament dans un endroit hors de portée des enfants,** dans sa boîte d'origine et à l'abri de l'humidité.

✦ **Si vous partez en vacances,** emportez suffisamment de médicaments avec vous et n'oubliez pas votre ordonnance.

✦ **Prenez bien votre médicament une fois par jour** au moment d'un repas. Si vous oubliez une dose, reprenez votre traitement normalement le lendemain sans doubler la dose.

✦ **Si des effets indésirables surviennent,** il est important d'en parler à votre médecin. Lui seul peut vous indiquer la marche à suivre.

✦ **Rendez-vous périodiquement au laboratoire d'analyses** pour effectuer le bilan sanguin nécessaire.

✦ **Buvez suffisamment d'eau** au cours de la journée.

✦ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un médicament car il existe un risque d'interactions médicamenteuses.

✦ **Évitez de conduire** si vous ressentez des étourdissements, des vertiges, ou si vous vous sentez fatigués ou faibles.

✦ **Ayez recours à une méthode efficace de contraception** (femme en âge de procréer). Si des vomissements ou des diarrhées surviennent au cours de votre traitement, sachez qu'ils peuvent réduire l'efficacité de votre contraception.

repris à raison de 400 mg une fois par jour après résolution de la toxicité ; si cela est cliniquement indiqué, une nouvelle augmentation de la posologie à 500 mg une fois par jour peut même être envisagée.

## Effets indésirables

Au cours des essais cliniques, des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportés : thrombopénie, anémie, neutropénie, élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT), diarrhées, rash, élévation de la lipase et de l'aspartate aminotransférase (ASAT). D'autres effets sont particulièrement fréquents : infections, hypersensibilité, diminution de l'appétit, céphalées, vertiges, dysgueusie, problèmes cardiaques, toux, acné, prurit, arthralgies, fièvre, œdème, fatigue…

## Précautions d'emploi et surveillance

✦ **Une élévation des transaminases sériques (ALAT, ASAT)** est possible, généralement observée au cours des trois premiers mois de traitement. En conséquence, les patients doivent effectuer des tests de la fonction hépatique avant l'initiation du traitement et mensuellement au cours des trois premiers mois ou lorsque cela est cliniquement indiqué. Ceux qui présentent des élévations des transaminases doivent être pris en charge, et arrêter temporairement ou définitivement le bosutinib.

✦ **En raison du risque de diarrhées et de vomissements,** les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux doivent utiliser ce médicament avec prudence et uniquement si une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque a été menée. Un anti-diarrhéique, un anti-émétique et/ou une réhydratation doivent être prescrits aux personnes souffrant de diarrhées et de vomissements. Cependant, la dompéridone, utilisée comme anti-émétique, peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et induire des arythmies de types torsades de pointes ; par conséquent, son utilisation concomitante doit être évitée. Ces événements indésirables peuvent également être pris en charge en interrompant temporairement le traitement, en réduisant la dose et/ou en arrêtant définitivement la prise de bosutinib.

✦ **Un risque de myélosuppression** (anémie, neutropénie, thrombopénie) existant, une numération formule sanguine complète doit être réalisée une fois par semaine pendant le premier mois du traitement, et mensuellement par la suite ou lorsque cela est cliniquement indiqué. La myélosuppression doit/peut être prise en charge en interrompant temporairement le traitement, en réduisant la dose et/ou en arrêtant définitivement la prise de bosutinib.

✦ **En raison d'un risque de rétention liquidienne** avec épanchement péricardique ou pleural et œdème pulmonaire, les patients doivent être surveillés et pris en charge. Ces événements peuvent également conduire à une interruption temporaire, voire définitive, du traitement ou à une réduction de posologie.

✦ **Le risque d'élévation de la lipase sérique** appelle la prudence chez les patients présentant des antécédents de pancréatite. Si les élévations de la lipase sont accompagnées de symptômes abdominaux, le traitement par bosutinib doit être interrompu.

✦ **Un risque infectieux** existe, Bosulif® pouvant prédisposer à des infections causées par des bactéries, des champignons, des virus ou des protozoaires.

✦ **Un allongement de l'intervalle QTc sans arythmie** a été observé. Bosulif® doit donc être administré avec prudence chez les patients présentant des antécédents ou une prédisposition à l'allongement de l'intervalle QTc, souffrant d'une maladie cardiaque non contrôlée ou significative, y compris un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor

instable ou une bradycardie cliniquement significative, ou traités avec des médicaments ayant pour effet d'allonger l'intervalle QT. La présence d'une hypokaliémie et d'une hypomagnésémie peut exacerber cet effet. Un électrocardiogramme (ECG) de référence est donc recommandé avant d'initier le traitement et quand cela est cliniquement indiqué. L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie doivent être ensuite corrigées avant l'administration du médicament, et être surveillées périodiquement pendant le traitement.

✦ **Une atteinte de la fonction rénale** étant possible, le traitement par bosutinib peut entraîner un déclin cliniquement significatif de la fonction rénale. Une diminution de la dose est recommandée chez les patients souffrant d'une atteinte modérée ou sévère de la fonction rénale. Il est important d'évaluer cette dernière avant la mise en route du traitement et de la surveiller étroitement pendant la prise de bosutinib, en particulier chez les patients présentant une altération préexistante de la fonction rénale ou des facteurs de risque de dysfonctionnement rénal, y compris en cas d'utilisation concomitante de médicaments potentiellement néphrotoxiques (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC], antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [ARA-II], anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]).

## Surveillance du traitement

Les patients traités par Bosulif® doivent faire l'objet d'une surveillance particulière comprenant notamment des tests de la fonction hépatique, une numération formule sanguine, un ECG et une évaluation de la fonction rénale.

## Interactions médicamenteuses

✦ **L'administration concomitante de bosutinib et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A** doit être évitée car elle entraîne une élévation de la concentration plasmatique en bosutinib.

✦ **L'administration concomitante de Bosulif® et d'inducteurs puissants ou du CYP3A** est proscrite, car elle entraîne une baisse de la concentration plasmatique en bosutinib. La prudence s'impose en cas d'administration concomitante d'inducteurs faibles du CYP3A avec Bosulif®.

✦ **La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de Bosulif® et d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)** qui peuvent être remplacés par des anti-acides d'action rapide. Les heures d'administration de bosutinib et des anti-acides doivent être différentes dans la mesure du possible (prise de bosutinib le matin et des anti-acides le soir).

✦ **Les concentrations plasmatiques des substrats de la glycoprotéine P** (P-gp) pris concomitamment au bosutinib peuvent être augmentées.

✦ **Avec les antiarythmiques et autres substances pouvant allonger l'intervalle QT,** le bosutinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant ou susceptibles de développer un allongement de l'intervalle QT.

## Grossesse et allaitement

Une femme en âge de procréer doit être informée de la nécessité d'utiliser un moyen de contraception efficace afin d'éviter toute grossesse pendant le traitement par Bosulif®. Il convient également de l'avertir que vomissements ou diarrhées sont susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux.

Bosulif® n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. S'il est administré pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte durant le traitement, elle doit être informée des risques potentiels pour le fœtus. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement.

# Un antinéoplasique pour le cancer colorectal et les tumeurs stromales gastro-intestinales

Le régorafénib inhibe de façon importante de multiples protéines kinases, y compris celles impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) et le micro-environnement tumoral (PDGFR, FGFR). Il inhibe en particulier la protéine KIT mutée, un facteur oncogène majeur dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, et bloque ainsi la prolifération des cellules tumorales [3-5].

✦ **Nom commercial :** Stivarga® (Bayer Healthcare).

✦ **DCI :** régorafénib.

✦ **Présentation :** comprimé pelliculé à 40 mg, boîte de trois flacons de 28.

✦ **Liste I,** prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

✦ **Remboursé par la Sécurité sociale à 100 %,** collectivités, ASMR IV.

## Indication

Stivarga® est indiqué dans le traitement des patients adultes (*encadré 2*) atteints :

- d'un cancer colorectal (CCR) métastatique qui a été traité antérieurement ou qui n'est pas éligible aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR ;
- de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib, ou en cas d'intolérance à ces traitements.

## Posologie

La dose recommandée est de 160 mg, soit 4 comprimés de 40 mg, une fois par jour pendant 3 semaines, suivies d'une semaine de pause. Cette période de 4 semaines correspond à un cycle de traitement.

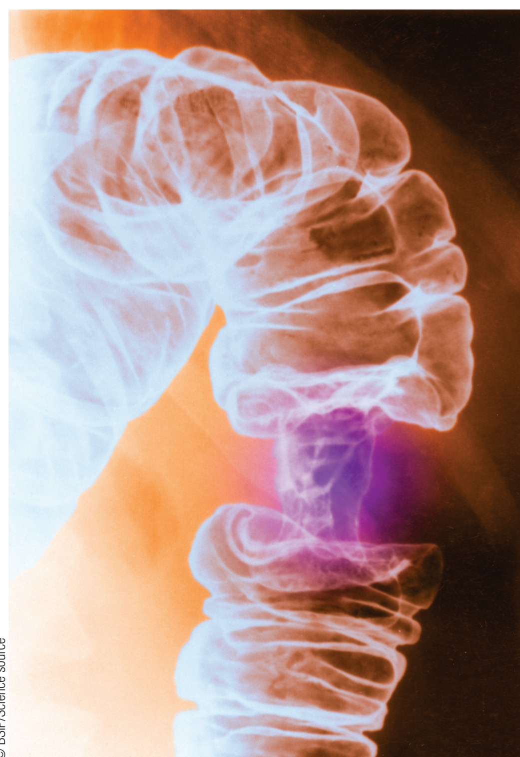
Stivarga® doit être pris à heure fixe chaque jour. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau après un repas léger contenant moins de 30 % de lipides. Si une dose est oubliée, elle doit être prise le jour même dès que le patient s'en aperçoit. Attention, il convient de ne pas prendre deux doses le même jour pour compenser cet oubli. En cas de vomissements après la prise, le patient ne doit pas prendre de comprimés supplémentaires.

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. En fonction de la sécurité et de la tolérance individuelle, des interruptions du traitement et/ou des diminutions de la posologie peuvent s'avérer nécessaires. Ces modifications de posologie se font par paliers de 40 mg. La dose quotidienne minimale recommandée est de 80 mg et la dose quotidienne maximale de 160 mg.

## Effets indésirables

Les effets indésirables les plus graves observés chez les patients traités par Stivarga® sont les atteintes hépatiques sévères, les hémorragies et les perforations gastro-intestinales.

Les effets indésirables observés le plus fréquemment sont l'asthénie et la fatigue, le syndrome main-pied, l'alopécie, la diarrhée, la diminution de l'appétit et de l'alimentation, l'hypertension artérielle (HTA), la dysphonie et les infections.


© BSIP/Science source

Le régorafénib inhibe en particulier la protéine KIT mutée, facteur oncogène majeur dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, et bloque ainsi la prolifération des cellules tumorales.

## Précautions d'emploi

✦ **La toxicité cutanée** est fréquente : le syndrome main-pied (SMP) ou d'érythrodysesthésie palmo-plantaire et les éruptions cutanées sont les effets indésirables cutanés le plus souvent observés avec Stivarga®, comme avec beaucoup d'autres antinéoplasiques. Des mesures préventives doivent être mises en œuvre : contrôle des callosités, utilisation de semelles intérieures molletonnées et de gants pour protéger la plante des pieds et la paume des mains contre les pressions. Par ailleurs, des crèmes kératolytiques (à base d'urée, d'acide salicylique ou d'alpha-hydroxy-acide) peuvent être appliquées sur les régions affectées et des crèmes hydratantes utilisées pour soulager les symptômes. Lorsqu'un SMP apparaît, le médecin peut décider une réduction de la dose, voire une interruption temporaire ou définitive du traitement.

✦ **Des effets hépatiques sont fréquents,** avec des anomalies du bilan hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine) parfois sévères. Des cas d'issue fatale ont même été rapportés chez un petit nombre de patients. Il est donc recommandé d'effectuer des contrôles du bilan hépatique avant l'instauration du traitement et de le surveiller étroitement (toutes les deux semaines au moins) pendant les deux premiers mois. Un contrôle régulier doit ensuite être poursuivi, au moins une fois par mois et si cliniquement indiqué. Une surveillance étroite de la tolérance globale est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Stivarga® n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

✦ **Stivarga® a été associé à une incidence accrue des événements hémorragiques,** dont certains d'issue fatale. Numérations sanguines et paramètres de coagulation doivent être surveillés chez les patients à risque hémorragique et en cas d'hémorragie sévère, Stivarga® doit être arrêté.

✦ **Un risque d'ischémie cardiaque et/ou d'infarctus du myocarde** nécessite de surveiller le patient. En cas de survenue de tels troubles, il est recommandé d'interrompre le traitement jusqu'à leur résolution.

✦ **En cas d'apparition d'un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR),** le médecin doit décider l'arrêt du traitement.

✦ **En cas d'apparition d'une perforation ou d'une fistule gastro-intestinale,** il est recommandé d'arrêter le traitement.

✦ **Une incidence accrue d'HTA étant observée,** la pression artérielle doit être contrôlée avant l'instauration du traitement, puis régulièrement.
En cas d'HTA sévère ou persistante en dépit d'une prise en charge médicale adéquate, le traitement doit être temporairement interrompu et/ou la dose doit être réduite à la discrétion du médecin.
Lors d'une crise hypertensive, le traitement par Stivarga® doit être arrêté.
✦ **Tous les médicaments anti-angiogéniques peuvent inhiber la cicatrisation des plaies** ou interférer avec cette dernière. Il est donc recommandé d'interrompre temporairement le traitement par Stivarga® par mesure de précaution chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure.
✦ **Les anomalies électrolytiques et métaboliques** sont généralement de sévérité légère à modérée, sans manifestations cliniques, et ne nécessitent habituellement pas d'interruption du traitement ou de réduction de la posologie.
✦ **Quelques excipients à effet notoire** sont retrouvés dans Stivarga® : chaque dose quotidienne de 160 mg contient 2,427 mmol (ou 55,8 mg) de sodium et 1,68 mg de lécithine (dérivée du soja).

### Interactions médicamenteuses

Diverses interactions médicamenteuses sont susceptibles de se produire. C'est ainsi qu'il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 ou de puissants inhibiteurs de l'UGT1A9. Pour une liste exhaustive des interactions, il convient de se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP).

### Grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer et les hommes doivent recourir à une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à huit semaines après l'arrêt de celui-ci. Stivarga® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf nécessité absolue et, dans ce cas, après évaluation attentive des bénéfices pour la mère et des risques pour le fœtus. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement.

## Un antinéoplasique pour le carcinome basocellulaire

Le vismodégib est une petite molécule inhibitrice de la voie Hedgehog, administrée par voie orale. Le mécanisme de signalisation de la voie Hedgehog, à travers la protéine transmembranaire SMO, entraîne

### Encadré 2. Conseil au patient lors de la délivrance de Stivarga®

✦ **Le traitement qui vous a été prescrit** doit être pris de façon rigoureuse et nécessite un suivi régulier.
✦ **Conservez votre médicament dans un endroit hors de portée des enfants,** dans sa boîte d'origine et à l'abri de l'humidité.
✦ **Si vous partez en vacances,** emportez suffisamment de médicaments avec vous et n'oubliez pas votre ordonnance.
✦ **Prenez bien vos quatre comprimés une fois par jour,** à heure fixe, pendant trois semaines, avant une semaine de pause. Cette période de quatre semaines correspond à un cycle de traitement.
✦ **Les comprimés doivent être avalés entiers** avec de l'eau après un repas léger à faible teneur en lipides. Par exemple, le repas peut comporter : une portion de céréales (environ 30 g), un verre de lait écrémé, une tranche de pain avec de la confiture, un verre de jus de pomme, une tasse de café ou de thé.
✦ **Vous ne devez en aucun cas mâcher, sucer ni broyer** les comprimés.
✦ **Lavez-vous les mains** avant et après chaque prise.
✦ **Si des effets indésirables surviennent,** il est important d'en parler rapidement à votre médecin. Il pourra mettre en œuvre des mesures appropriées pour minimiser leur retentissement.
✦ **En cas de problèmes cutanés au niveau des pieds et des mains,** des crèmes spécifiques et hydratantes peuvent vous soulager. Mais il est mieux de prévenir ces problèmes grâce à certaines mesures simples. Pour cela, contrôlez régulièrement ou faites contrôler vos pieds, et particulièrement les callosités. Placez des semelles molletonnées dans vos chaussures et portez des gants.
✦ **Utilisez un savon doux** pour votre toilette quotidienne, sans parfum, et appliquez une crème hydratante.
✦ **Une chute de cheveux** est possible au cours de votre traitement.
✦ **Ne vous exposez pas au soleil** et protégez votre peau avec des écrans solaires.
✦ **N'oubliez pas de faire prendre votre tension artérielle régulièrement,** soit par le médecin, soit en passant à la pharmacie. Vous pouvez également la surveiller avec un auto-tensiomètre.
✦ **N'oubliez pas vos rendez-vous au laboratoire d'analyses médicales** car un suivi biologique régulier est nécessaire.
✦ **Buvez suffisamment d'eau au cours de la journée,** particulièrement s'il vous arrive d'avoir des diarrhées.
✦ **Conservez une activité physique,** qui améliore la qualité de vie.
✦ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un médicament car il existe un risque d'interactions médicamenteuses.
✦ **Évitez de conduire** si vous percevez des altérations de vos capacités de concentration et de réactions.
✦ **N'oubliez pas qu'une contraception est nécessaire** (femme en âge de procréer, hommes).

l'activation des facteurs de transcription *Glioma Associated Oncogene* (GLI) qui migrent dans le noyau et induisent la transcription des gènes cibles de Hedgehog. La plupart de ces gènes sont impliqués dans la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire. Le vismodégib se lie à la protéine SMO et l'inhibe, bloquant ainsi la transduction du signal Hedgehog [6-8].

✦ **Nom commercial :** Erivedge® (Roche Registration Limited).

✦ **DCI :** vismodégib.

✦ **Présentation :** gélule à 150 mg, boîte de 28.

✦ **Liste I,** prescription hospitalière et par spécialiste (cancérologie, oncologie médicale, services de cancérologie, services d'oncologie médicale). Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Un carnet patient est remis à ce dernier par le prescripteur. Il doit être présenté au pharmacien par le patient à chaque délivrance.

✦ **Remboursé par la Sécurité sociale à 100 %,** collectivités, ASMR IV.

## Indication

Erivedge® est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome basocellulaire (métastatique symptomatique et localement avancé) pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées (*encadré 3*).

## Posologie

La dose recommandée est une gélule de 150 mg, une fois par jour. Les gélules sont à avaler entières avec de l'eau, avec ou sans nourriture. Elles ne doivent pas être ouvertes afin d'éviter l'exposition involontaire des patients et des professionnels de santé. Si une dose est omise, les patients doivent être informés de ne pas la prendre, mais de reprendre le traitement à la prochaine dose planifiée. Le bénéfice de la poursuite du traitement doit être évalué régulièrement, sa durée optimale étant variable d'un patient à un autre.

## Contre-indications

Quatre contre-indications sont mentionnées au RCP : l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, les femmes enceintes ou allaitant, les femmes en âge de procréer qui ne respectent pas le Programme de prévention de la grossesse d'Erivedge® et l'administration concomitante avec du millepertuis.

## Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents, survenus chez au moins 30 % des patients, ont été les suivants : spasmes musculaires (74,6 %), alopécies (65,9 %), dysgueusie (58,7 %), perte de poids (50,0 %), fatigue (47,1 %), nausées (34,8 %) et diarrhées (33,3 %).

## Précautions d'emploi

En raison du risque de survenue de carcinome épidermoïde cutané, tous les patients doivent être suivis régulièrement au plan cutané durant le traitement.

Chaque gélule d'Erivedge® contient 71,5 mg de lactose monohydraté. Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase Lapp ou de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

## Interactions médicamenteuses

✦ **Le traitement concomitant avec les inducteurs forts des CYP** (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis, rifabutine, phénobarbital) doit être évité car

### Encadré 3. Conseil au patient lors de la délivrance d'Erivedge®

✦ **Prenez bien une gélule par jour.** Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, avec ou sans nourriture. Si vous oubliez une prise, reprenez votre traitement normalement le lendemain, sans doubler la dose.

✦ **Si des effets indésirables surviennent,** il est important d'en parler à votre médecin. Lui seul peut vous indiquer la marche à suivre. Rassurez-vous, certains effets indésirables sont fréquents : spasmes musculaires, perte de cheveux, perturbations du goût, perte de poids, fatigue, nausées et diarrhées.

✦ **Respectez bien vos rendez-vous chez le dermatologue** car un suivi régulier est nécessaire.

✦ **Ne donnez jamais ce médicament** à une autre personne.

✦ **Toutes les gélules non utilisées à la fin du traitement** doivent être rapportées à la pharmacie ou au médecin pour être éliminées immédiatement.

✦ **Buvez suffisamment d'eau** au cours de la journée.

✦ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un médicament car il existe un risque d'interactions médicamenteuses.

✦ **Ce médicament est contre-indiqué au cours de la grossesse** (femme en âge de procréer). Il est clairement stipulé que : « *Les femmes traitées par Erivedge® ne doivent pas être enceintes ou le devenir durant le traitement et pendant les 24 mois qui suivent la dose finale.* » En conséquence, ayez recours à une méthode efficace de contraception. Par ailleurs, respectez scrupuleusement les procédures particulières que le médecin vous a demandé de suivre. Si des vomissements ou des diarrhées surviennent, sachez qu'ils peuvent réduire l'efficacité de votre contraception orale.

## Références

[1] Haute Autorité de santé (HAS). Avis de la Commission de la transparence. Bosulif®. Février 2014. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12919_BOSULIF_PIC_INS_Avis3_CT12919.pdf

[2] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Bosulif® (bosutinib), inhibiteur de tyrosine kinase. Février 2014. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/bosulif__sapub_ct12919.pdf

[3] Haute Autorité de santé (HAS). Stivarga (régorafénib), inhibiteur de tyrosine kinase. Mai 2014. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1743045/fr/stivarga-regorafenib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase

[4] Haute Autorité de santé (HAS). Stivarga. Avis de la Commission de la transparence. Octobre 2015. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2566483/fr/stivarga

[5] Paitraud D. Stivarga 40 mg comprimé pelliculé (régorafénib) : désormais disponible en ville. Février 2015. www.vidal.fr/actualites/14935/stivarga_40_mg_comprime_pellicule_regorafenib_desormais_disponible_en_ville/

[6] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Erivedge® (vismodegib) - Information importante pour une utilisation sûre, comprenant un programme de prévention de la grossesse - Lettre aux professionnels de santé. octobre 2013. http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Erivedge-R-vismodegib-Information-importante-pour-une-utilisation-sure-comprenant-un-programme-de-prevention-de-la-grossesse-Lettre-aux-professionnels-de-sante

un risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du vismodégib peut être envisagé.

✦ **Il ne peut être exclu que le vismodégib soit un inducteur d'enzymes qui métabolisent les stéroïdes contraceptifs,** l'induction pouvant entraîner des diminutions de l'exposition systémique de ces derniers et, par conséquent, une efficacité contraceptive réduite.

✦ **L'administration concomitante avec la rosuvastatine, le topotécan et la sulfasalazine** doit être effectuée avec prudence. Un ajustement de posologie peut être nécessaire.

## Grossesse et allaitement

✦ **Erivedge® est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer ne respectant pas le Programme de prévention de la grossesse d'Erivedge®.** En effet, il existe un risque de mort embryo-fœtale ou d'anomalies congénitales sévères causé par le vismodégib. Par ailleurs, des données indiquent un risque potentiel de petite taille et de malformations dentaires pour les nourrissons et les enfants.

Les femmes traitées par Erivedge® ne doivent pas être enceintes ou le devenir durant le traitement et pendant les 24 mois qui suivent la dose finale.

✦ **Les patientes doivent associer une méthode contraceptive** très efficace et une méthode barrière, durant le traitement par Erivedge® et pendant les 24 mois qui suivent la dose finale. Les patients de sexe masculin doivent, quant à eux, toujours utiliser un préservatif (avec spermicide, si possible), même après une vasectomie, pendant leur traitement par Erivedge® et pendant les deux mois qui suivent la prise de la dose finale.

✦ **Chez les femmes en âge de procréer,** un test de grossesse médicalement supervisé, d'une bonne sensibilité, réalisé par un professionnel de santé, doit être effectué dans les sept jours précédant l'initiation du traitement, puis tous les mois durant sa poursuite. Les patientes qui présentent une aménorrhée au cours du traitement par Erivedge® doivent continuer à effectuer un test tous les mois durant sa poursuite. La prescription et la délivrance initiale du médicament doivent avoir lieu dans les sept jours qui suivent un test de grossesse négatif. Les prescriptions sont limitées à 28 jours de traitement et la poursuite de ce dernier nécessite une nouvelle prescription.

✦ **Une femme en âge de procréer doit intégrer et comprendre certaines notions indispensables, et :**

- ne pas prendre Erivedge® si elle est enceinte ou envisage une grossesse car le médicament expose l'enfant à naître à un risque tératogène ;
- obtenir un test de grossesse négatif, effectué par un professionnel de santé dans les sept jours précédant le début du traitement ;
- obtenir un test de grossesse négatif tous les mois durant le traitement, même si elle est en aménorrhée ;
- ne pas commencer une grossesse durant le traitement et pendant les 24 mois qui suivent sa dose finale ;
- être capable de se conformer à des mesures de contraception efficaces ;
- utiliser deux méthodes de contraception recommandées pendant le traitement par Erivedge®, à moins qu'elle ne s'engage à ne pas avoir de rapports sexuels (abstinence) ;
- informer son professionnel de santé si, pendant le traitement et au cours des 24 mois qui suivent la prise de la dose finale, elle est enceinte ou pense qu'elle peut l'être, n'a pas ses règles, arrête sa contraception (sauf si elle s'engage à ne pas avoir de rapports sexuels) ou éprouve le besoin de changer de méthode de contraception ;
- ne pas allaiter pendant son traitement et pendant les 24 mois qui suivent sa dose finale.

✦ **Un homme doit savoir** que le vismodégib est présent dans le sperme. Afin d'éviter toute exposition potentielle du fœtus pendant la grossesse, le patient de sexe masculin doit comprendre que :

- le vismodégib expose l'enfant à naître à un risque tératogène en cas de rapports sexuels non protégés avec une femme enceinte ;
- il doit toujours utiliser la contraception recommandée ;
- il doit informer son professionnel de santé si sa partenaire est enceinte pendant le traitement ou pendant les deux mois qui suivent la prise de sa dose finale.

✦ **Les professionnels de santé** doivent former les patients afin que ceux-ci comprennent et reconnaissent toutes les conditions du Programme de prévention de la grossesse d'Erivedge®. Un matériel éducationnel, pédagogique est mis à la disposition des professionnels de santé par le titulaire de l'AMM afin d'aider ces derniers ainsi que les patients à éviter toute exposition embryonnaire et fœtale à Erivedge®, et de renforcer les mises en garde relatives aux risques potentiels associés à son utilisation.

✦ **À propos des dons du sang et de sperme,** les patients ne doivent pas effectuer de dons de sang durant leur traitement avec Erivedge® et au cours des 24 mois qui suivent la dose finale, et ceux de sexe masculin ne doivent pas effectuer de dons de sperme durant leur traitement et au cours des deux mois qui suivent la dose finale.

✦ **Les femmes ne doivent pas allaiter** durant le traitement avec Erivedge® et pendant les 24 mois qui suivent la dose finale.

### Références

[7] Haute Autorité de santé (HAS). Erivedge® (vismodegib), antinéoplasique. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Décembre 2013. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/erivedge_sapub_ct13179.pdf

[8] Haute Autorité de santé (HAS). Erivedge®. Avis de la Commission de la transparence. Décembre 2013. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13179_ERIVEDGE_PIC_INS_Avis2_CT13179.pdf

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts.

# Les nouveaux médicaments de l'infectiologie

Jacques BUXERAUD[a,*]
Professeur des Universités
Sébastien FAURE[b]
Professeur des Universités

[a]Faculté de pharmacie, 2 rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges cedex, France
[b]UFR santé, département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

**Maintenir une recherche active dans le domaine de l'infectiologie est particulièrement important compte tenu des phénomènes de résistance et de la grande variabilité des germes, notamment de certains types de virus. Un vaccin pour la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes chez les sujets de 50 ans et plus, ainsi que de nouveaux antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C sont à la disposition des professionnels de santé.**

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

*Mots clés* - dasabuvir ; lédipasvir ; ombitasvir ; paritaprévir ; ritonavir ; sofosbuvir ; virus varicelle-zona

**New drugs in infectious disease medicine.** Maintaining active research in the field of infectious diseases is particularly important given resistance phenomena and the high variability of germs, notably of certain types of virus. A vaccine for the prevention of shingles and post-herpetic neuralgia in patients aged 50 and over, as well as new direct acting antiviral drugs for the treatment of hepatitis C are available to health professionals.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

*Keywords* - dasabuvir; ledipasvir; ombitasvir; paritaprevir; ritonavir; sofosbuvir; varicella-zoster virus

En 2015, un nouveau vaccin a vu le jour pour la prévention du zona chez le sujet vieillissant. Par ailleurs, le développement de nouveaux antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C s'est poursuivi avec Harvoni®, Viekirax® et Exviera®. Pour l'instant, ces trois derniers médicaments sont disponibles en rétrocession.

## Un nouveau vaccin viral atténué contre le zona

Selon le Haut Conseil de la santé publique, la vaccination par Zostavax® est recommandée chez les adultes âgés de plus de 65 ans révolus, avec un schéma vaccinal à une dose. Durant la première année suivant l'inscription du vaccin au calendrier vaccinal, les personnes âgées de 75 à 79 ans révolus pourront également être vaccinées.

✦ **Nom commercial :** Zostavax®.

✦ **Dénomination commune internationale (DCI) :** virus vivants atténués de la varicelle-zona souche oka (Sanofi Pasteur MSD SNC).

✦ **Présentation :** poudre et solvant pour suspension injectable, flacon de poudre + seringue préremplie de solvant avec deux aiguilles séparées, boîte unitaire.

✦ **Liste I.**

✦ **Remboursé par la Sécurité sociale à 30 %,** agréé aux collectivités dans la seule indication : « *Prévention du zona et des douleurs post-zostériennes des personnes âgées de 65 à 74 ans révolus selon un schéma à une dose.* » Pour les personnes âgées de 75 à 79 ans révolus, la prise en charge ou le remboursement est assuré jusqu'au 28 février 2017. Amélioration du service médical rendu (ASMR) IV.

### Indication

Zostavax® est indiqué pour la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes (DPZ) chez les sujets de 50 ans et plus (*encadré 1*) [1,2]. Il s'agit du premier vaccin indiqué dans cette population.

Maladie virale due au virus de la varicelle appelé virus varicelle-zona (VZV pour *Varicelle-Zona Virus*), le zona constitue une réactivation de ce virus, celle-ci pouvant survenir plusieurs années après l'épisode de varicelle. Le zona touche plus particulièrement les adultes de plus de 60 ans. Certains autres facteurs de risque sont incriminés dans la survenue de l'affection, particulièrement la baisse de l'immunité, les maladies ou certains traitements entraînant une immunodépression.

Le zona se caractérise cliniquement par une atteinte cutanée dans des régions bien délimitées tandis que le zona ophtalmique est plus rare mais grave. L'affection évolue fréquemment vers des douleurs neuropathiques, parfois très sévères, les DPZ, qui peuvent altérer la qualité de vie et déprimer le patient, et qui sont difficiles à traiter et à contrôler. Ainsi, la mise à disposition du vaccin contre le zona Zostavax® ouvre de nouvelles perspectives dans la prévention du zona chez les adultes âgés de 50 ans et plus, en relançant l'immunité spécifique anti-VZV.

*Auteur correspondant.
*Adresse e-mail :* jacques.buxeraud@unilim.fr (J. Buxeraud).


© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.03.017

## Composition

Zostavax® est un vaccin vivant atténué contre le VZV. Des traces de néomycine sont présentes dans le vaccin, ce qui doit être pris en compte lors de la prescription en cas d'allergie éventuelle à cet antibiotique.

## Administration

Les sujets doivent recevoir une dose administrée par voie sous-cutanée, de préférence dans la région deltoïdienne. La nécessité d'une dose de rappel n'est pas, pour l'heure, validée.

Zostavax® peut être administré en même temps que le vaccin grippal inactivé, en deux injections distinctes réalisées en des sites différents. En revanche, il ne peut pas l'être avec le vaccin pneumococcique polyosidique comportant 23 valences car, au cours d'une étude clinique, leur administration concomitante s'est traduite par une diminution de l'immunogénicité de Zostavax®. La vaccination doit être différée en cas de fièvre.

Zostavax® n'est pas indiqué pour la prévention de la varicelle et ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents.

## Contre-indications

Plusieurs contre-indications sont mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) :

- les antécédents d'hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou aux résidus présents à l'état de traces, comme la néomycine ;
- l'immunodéficience primaire ou acquise due à des maladies ;
- un traitement immunosuppresseur (y compris les fortes doses de corticostéroïdes) ; cependant, Zostavax® n'est pas contre-indiqué chez les sujets recevant des corticostéroïdes par voie locale ou en inhalation, ou des corticostéroïdes par voie parentérale à faible dose ou chez des patients recevant des corticostéroïdes en traitement substitutif, par exemple en cas d'insuffisance surrénale ;
- la tuberculose active non traitée ;
- la grossesse, qui doit, de plus, être évitée dans le mois suivant la vaccination).

### Encadré 1. Conseil au patient lors de la délivrance de Zostavax®

✦ **Prenez une gélule par jour.** Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau.

✦ **Conservez votre vaccin au réfrigérateur,** entre 2 et 8 °C. Surtout, ne le placez pas dans le compartiment de congélation.

✦ **Ce vaccin va vous permettre de réactiver votre immunité spécifique** face au virus varicelle-zona afin de vous éviter de développer un zona, toujours très douloureux.

✦ **La vaccination se réalise en une seule injection,** par voie sous-cutanée. Aucun rappel n'est prévu.

✦ **Ce vaccin est généralement bien supporté** même si quelques réactions locales au site d'injection peuvent survenir (douleur/sensibilité au toucher, érythème, gonflement, prurit, hématome, chaleur, induration).

✦ **Afin de minimiser les réactions vaccinales,** la prise de paracétamol à titre prophylactique pendant et juste après la vaccination peut réduire l'incidence et la sévérité des réactions post-vaccinales, particulièrement des céphalées.

## Effets indésirables

Les données de tolérance ont mis en évidence une fréquence élevée (≥ 10 %) des réactions locales au site d'injection telles qu'une douleur/sensibilité au toucher, un érythème, un gonflement, un prurit, un hématome, une chaleur ou une induration.

Des réactions systémiques, considérées comme possiblement liées au vaccin, ont par ailleurs été signalées, principalement à type de céphalées.

# Un nouvel antiviral d'action directe pour l'hépatite C

✦ **Nom commercial :** Harvoni® (Gilead Science).

✦ **DCI :** lédipasvir/sofosbuvir.

✦ **Présentation :** comprimé pelliculé à 90 mg de lédipasvir et 400 mg de sofosbuvir, flacon de 28.

✦ **Liste I,** prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastroentérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie.

✦ **Médicament inscrit sur la liste de rétrocession avec remboursement par la Sécurité sociale à 100 %** dans certaines indications précisées au RCP, ASMR IV par rapport aux autres associations à base de sofosbuvir actuellement disponibles dans la prise en charge des adultes infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotypes 1, 3 et 4.

## Indication

Harvoni® est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes (*encadré 2*) [3-6].

## Mécanisme d'action

✦ **Le sofosbuvir** est un antiviral d'action directe, inhibiteur pangénotypique de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC, qui est essentielle pour la réplication du virus. Il interfère avec la reproduction du matériel génétique du virus de l'hépatite C, de sorte que la production de nouveaux virus s'arrête.

✦ **Le lédipasvir** est un inhibiteur du VHC ciblant la protéine NS5A du VHC, qui est également primordiale pour la réplication de l'ARN et l'assemblage des virions du VHC.

### Encadré 2. Conseil au patient lors de la délivrance de Harvoni®

✦ **Prenez votre médicament** comme il est spécifié sur l'ordonnance, à raison d'un comprimé une fois par jour, avec ou sans nourriture. En raison de son goût amer, il est recommandé de ne pas croquer ni d'écraser le comprimé pelliculé. N'oubliez pas les médicaments qui lui sont associés.

✦ **Respectez bien la durée du traitement** qui vous a été précisée par votre médecin.

✦ **S'il vous arrive de vomir dans les cinq heures suivant la prise de votre médicament,** vous devez prendre un autre comprimé. Si les vomissements interviennent passé ce délai, cela n'est pas nécessaire.

✦ **Si vous oubliez de prendre une dose** et si vous vous en rendez compte dans les 18 heures qui suivent la prise habituelle, vous devez prendre le comprimé le plus tôt possible et ensuite prendre la suivante comme prévu. Si vous vous en rendez compte plus de 18 heures après, vous devez attendre et prendre la dose suivante comme prévu. Ne prenez jamais de double dose.

✦ **Si des effets indésirables gênants** ou qui vous inquiètent surviennent, il faut en parler rapidement à votre médecin traitant qui, seul, peut décider de la meilleure conduite à tenir.

✦ **Buvez suffisamment d'eau** au cours de la journée, soit environ 1,5 litre en dehors des repas.

✦ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement car il existe un risque important d'interactions médicamenteuses. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un quelconque médicament.

✦ **Si vous vous sentez fatigué** au cours du traitement, il est prudent de ne pas conduire.

✦ **Harvoni® doit s'accompagner d'une méthode de contraception efficace** (femme en âge de procréer). Il ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

✦ **Si vous prenez de l'amiodarone** et ressentez des palpitations cardiaques ou si votre cœur ralentit, consultez un médecin en urgence.

## Posologie

La dose recommandée est d'un comprimé une fois par jour. Le comprimé pelliculé doit être avalé, avec ou sans nourriture. En raison de son goût amer, il est recommandé de ne pas le croquer ni de l'écraser.

La durée du traitement (8, 12 ou 24 semaines) et les recommandations de co-administration avec la ribavirine sont variables selon le génotype du virus et le degré d'atteinte de la fonction hépatique. Pour plus de détails, il convient de se reporter au RCP.

## Prudence en cas de coprescription avec l'amiodarone

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec Harvoni® lors de la co-administration avec l'amiodarone, avec ou sans autres médicaments diminuant la fréquence cardiaque. Le mécanisme n'est pas établi.

Par conséquent, l'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par Harvoni® qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements antiarythmiques. Si l'utilisation concomitante de l'amiodarone est jugée nécessaire, le patient doit être étroitement surveillé. Compte tenu de sa longue demi-vie, une surveillance appropriée doit également être effectuée chez les patients ayant arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent débuter un traitement par Harvoni®.

Tous les patients traités par Harvoni® et recevant de l'amiodarone avec ou sans autres médicaments bradycardisants doivent également être avertis des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction, et doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en urgence s'ils ressentent ces symptômes.

## Interactions médicamenteuses

Harvoni® contenant du lédipasvir et du sofosbuvir, toutes les interactions qui ont été observées avec ces principes actifs utilisés individuellement peuvent se produire avec ce médicament.

✦ **Les inducteurs puissants de la glycoprotéine P (P-gp)** (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis) ne doivent pas être utilisés avec Harvoni® en raison du risque de diminution significative des concentrations plasmatiques du lédipasvir et du sofosbuvir susceptible de réduire l'effet thérapeutique d'Harvoni®.

✦ **Il existe un risque d'augmentation significative de la concentration de la statine,** ce qui augmente le risque de myopathie et de rhabdomyolyse.

✦ **Un intervalle de quatre heures entre la prise d'un anti-acide** et celle d'Harvoni® est nécessaire.

✦ **La co-administration avec la digoxine** peut augmenter la concentration thérapeutique de cette dernière qu'il est conseillé de surveiller.

✦ **Avec le dabigatran étéxilate,** une surveillance clinique recherchant des signes d'hémorragie et d'anémie est recommandée.

✦ **Avec les anticonvulsivants** (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, oxcarbazépine), il existe un risque de diminution de la concentration du lédipasvir et du sofosbuvir, ce qui peut réduire l'effet thérapeutique.

✦ **La co-administration avec le siméprévir** est déconseillée car les concentrations du lédipasvir, du sofosbuvir et du siméprévir augmentent.

✦ **La co-administration d'Harvoni® avec la rosuvastatine** est contre-indiquée. Avec les autres statines, il convient d'être vigilant et de réduire leur posologie.

✦ **La prudence est de rigueur avec les antirétroviraux** (consulter le RCP).

## Contre-indication

Harvoni® contient un colorant azoïque, la laque aluminique de Jaune orangé S (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques. Il contient également du lactose. En conséquence, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

## Effets indésirables

Dans les études cliniques, la fatigue et les maux de tête ont été les plus fréquents chez les patients traités par lédipasvir/sofosbuvir.

Lorsque le traitement par lédipasvir/sofosbuvir a été étudié en association avec la ribavirine, les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement combiné étaient ceux correspondant au profil de sécurité d'emploi connu de la ribavirine, sans augmentation de la fréquence ou de la sévérité des effets indésirables attendus.

## Grossesse et allaitement

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter la prise d'Harvoni® pendant la grossesse. En cas d'association avec la ribavirine, il convient de prendre toutes les précautions nécessaires afin d'éviter une grossesse chez les patientes et les partenaires féminines des patients. Les femmes en âge de procréer ou leurs partenaires masculins doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement et pendant un certain temps.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par conséquent, Harvoni® ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

# Un nouvel antiviral pour l'hépatite C

Viekirax®, en co-administration avec dasabuvir, associe trois agents antiviraux d'action directe aux mécanismes d'action distincts, et dont les profils de résistance ne se recoupent pas, pour cibler le VHC à de multiples étapes du cycle viral :

- **l'ombitasvir** est un inhibiteur de la NS5A du VHC qui est indispensable à la réplication virale ;
- **le paritaprévir** est un inhibiteur de la protéase NS3-4A du VHC qui est nécessaire au clivage protéolytique de la polyprotéine codée du VHC, et qui est essentiel à la réplication virale ;
- **le ritonavir** n'est pas actif contre le VHC, il s'agit d'un inhibiteur du CYP3A qui augmente l'exposition systémique au paritaprévir, un substrat du CYP3A.

La sécurité et l'efficacité de Viekirax® ont été établies en association avec le dasabuvir et/ou la ribavirine. La co-administration de Viekirax® avec d'autres antiviraux n'a pas été étudiée et ne peut donc être recommandée.

✦ **Nom commercial :** Viekirax® (AbbVie).

✦ **DCI :** ombitasvir, paritaprévir, ritonavir.

✦ **Présentation :** comprimé pelliculé à 12,5 mg d'ombitasvir, 75 mg de paritaprévir et 50 mg de ritonavir, boîte de 56 (4 x 14).

✦ **Liste I,** prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie.

✦ **Médicament inscrit sur la liste de rétrocession avec remboursement par la Sécurité sociale à 100 %** dans certaines indications précisées au RCP, ASMR IV dans la prise en charge des adultes infectés par le VHC de génotypes 1 et 4.

## Indication

Viekirax® est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'HCC chez les adultes (*encadré 3*) [7,8].

## Posologie

La dose recommandée est de deux comprimés une fois par jour avec de la nourriture. Viekirax® doit être utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VHC. Selon le génotype viral et l'atteinte hépatique (avec ou sans cirrhose compensée), il est associé au dasabuvir et/ou à la ribavirine.

La durée du traitement est de 12 ou 24 semaines.

## Interactions médicamenteuses contre-indiquées

✦ **Il existe une interaction avec les médicaments contenant de l'éthinylestradiol** tels que la plupart des contraceptifs oraux combinés ou des anneaux vaginaux contraceptifs.

✦ **Les médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées entraînent des événements graves** ne doivent pas être co-administrés avec Viekirax® : chlorhydrate d'alfuzosine, amiodarone, astémizole, terfénadine, colchicine chez les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, méthylergométrine, acide fusidique, lovastatine, simvastatine, atorvastatine, midazolam oral, triazolam, pimozide, quétiapine, quinidine, salmétérol, sildénafil (lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire), ticagrélor.

✦ **Les inducteurs enzymatiques puissants ou modérés** peuvent entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir, et une réduction de leur effet thérapeutique.
✦ **Les puissants inhibiteurs du CYP3A4** risquent d'augmenter les concentrations plasmatiques du paritaprévir.
En dehors des interactions contre-indiquées, diverses autres ont été signalées. Pour en connaître la liste, il convient de se reporter au RCP.

## Effets indésirables

Les effets indésirables relevés avec Viekirax® ont été, très fréquemment, l'insomnie, des nausées, un prurit, de l'asthénie et de la fatigue, et fréquemment une anémie.
Au cours des études cliniques, des élévations transitoires des alanines aminotransférases (ALAT) supérieures à cinq fois la limite supérieure de la normale ont été observées chez environ 1 % des patients, au cours des quatre premières semaines de traitement, sans élévations concomitantes de la bilirubine. Les valeurs ont diminué en deux semaines environ avec la poursuite du traitement.

## Grossesse et allaitement

Viekirax® ne doit pas être pris pendant la grossesse ou par la femme en âge de procréer n'ayant pas de méthode de contraception efficace. Lorsqu'il est utilisé en association avec la ribavirine, les femmes en âge de procréer ou leurs partenaires masculins doivent recourir à une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et durant six mois après son arrêt, comme recommandé dans le RCP de la ribavirine (l'association de l'éthinylestradiol avec Viekirax® est contre-indiquée). Si la ribavirine est co-administrée avec Viekirax®, les contre-indications liées à son utilisation pendant la grossesse s'appliquent.
En raison du potentiel du médicament à induire des effets indésirables chez les nourrissons allaités, il convient de décider d'interrompre l'allaitement ou le traitement par Viekirax®, en tenant compte toutefois de l'importance de ce dernier pour la mère.

## Un nouvel antiviral d'action directe pour l'hépatite C

Le dasabuvir est un inhibiteur non nucléosidique de l'ARN polymérase ARN-dépendante du VHC codée par le gène *NS5B*, qui est indispensable à la réplication du génome viral.
La co-administration de dasabuvir avec de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir associe trois agents antiviraux d'action directe (ombitasvir, paritaprévir et dasabuvir) aux mécanismes d'action distincts et dont les profils de résistance ne se recoupent pas pour cibler le VHC à de multiples étapes du cycle viral.

### Encadré 3. Conseil au patient lors de la délivrance de Viekirax®

✦ **Prenez votre médicament** comme il est spécifié sur l'ordonnance, à raison de deux comprimés une fois par jour, avec de la nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers : il convient de ne pas les mâcher, les casser ou les dissoudre. N'oubliez pas les médicaments qui lui sont associés.
✦ **Respectez bien la durée du traitement** qui vous a été précisée par votre médecin.
✦ **Si vous oubliez de prendre une dose,** celle-ci peut être prise dans les 12 heures. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise de Viekirax®, la dose oubliée ne doit pas être ingérée ; la suivante le sera conformément au schéma posologique habituel. Ne prenez jamais de double dose.
✦ **Si des effets indésirables gênants** ou qui vous inquiètent surviennent, il faut en parler rapidement à votre médecin traitant qui, seul, peut décider de la meilleure conduite à tenir.
✦ **Surveillez l'apparition de signes précoces d'atteinte hépatique** tels que fatigue, faiblesse, manque d'appétit, nausées et vomissements, et de signes plus tardifs comme ictère et selles décolorées. Si de tels symptômes apparaissent, consultez un médecin sans délai.
✦ **Buvez suffisamment d'eau** au cours de la journée, soit environ 1,5 litre en dehors des repas.
✦ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement car il existe un risque important d'interactions médicamenteuses. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un quelconque médicament.
✦ **Si vous vous sentez fatigué** au cours du traitement, il est prudent de ne pas conduire.
✦ **La prise de Viekirax® doit s'accompagner d'une méthode de contraception efficace** (femme en âge de procréer). Il ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

✦ **Nom commercial :** Exviera® (AbbVie).
✦ **DCI :** dasabuvir.
✦ **Présentations :** comprimé pelliculé à 250 mg, boîte de 56 (4 x 14).
✦ **Liste I,** prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastroentérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie.
✦ **Médicament inscrit sur la liste de rétrocession avec remboursement par la Sécurité sociale à 100 %** dans certaines indications précisées au RCP, ASMR IV dans la prise en charge des adultes infectés par le VHC de génotypes 1 et 4.

## Indication

Exviera® est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'HCC chez les adultes (*encadré 4*) [7,8].

## Posologie

La dose recommandée est de 250 mg (un comprimé) deux fois par jour (matin et soir), en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VHC. Selon le génotype viral (1a, 1b) et l'atteinte hépatique (avec ou sans cirrhose compensée, patients transplantés), le dasabuvir peut être associé à l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir plus la ribavirine dans certains cas. La durée du traitement est de 12 ou 24 semaines. Attention, Exviera® ne doit pas être utilisé dans le traitement des patients infectés par des génotypes viraux autres que le génotype 1.

## Références

[1] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Zostavax, vaccin zona vivant atténué. Octobre 2014. www.mesvaccins.net/textes/zostavax_sapub_ct13478.pdf
[2] Oxman MNLevin MJ, Johnson GR et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med. 2005;352:2271-84.
[3] Cochois I. Stratégie thérapeutique dans l'hépatite C : les recommandations de la HAS. Juillet 2014. www.vidal.fr/actualites/13882/strategie_therapeutique_dans_l_hepatite_c_les_recommandations_de_la_has/#W0Eq2St4M3UaPKj5.99
[4] Haute Autorité de santé (HAS). Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). Recommandations du collège, juin 2014. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/hepatite_c_prise_en_charge_anti_viraux_aad.pdf

## Références

[5] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Harvoni (sofosbuvir/lédipasvir), association fixe d'antiviraux à action directe. Mars 2015. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/harvoni_sapub_ct_13953.pdf

[6] Paitraud D. Harvoni (lédipasvir, sofosbuvir) : nouveau médicament dans le traitement de l'hépatite C chronique. Février 2015. www.vidal.fr/actualites/15008/harvoni_ledipasvir_sofosbuvir_nouveau_medicament_dans_le_traitement_de_l_hepatite_c_chronique/

[7] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Viekirax, (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir), association fixe d'antiviraux à action directe, Exviera (dasabuvir), antiviral à action directe. Avril 2015. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/viekirax_exviera_sapub_ct_14068_ct14069.pdf

[8] Cochois I. Hépatite C : modifications des conditions de prise en charge de Viekirax et d'Exviera. Septembre 2015. www.vidal.fr/actualites/16205/hepatite_c_modifications_des_conditions_de_prise_en_charge_de_viekirax_et_d_exviera/


### Encadré 4. Conseil au patient lors de la délivrance de Exviera®

✦ **Prenez votre médicament** comme il est spécifié sur l'ordonnance, à raison d'un comprimé deux fois par jour (matin et soir), avec de la nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers : il convient de ne pas les mâcher, les casser ou les dissoudre. N'oubliez pas les médicaments qui lui sont associés.

✦ **Respectez bien la durée du traitement** qui vous a été précisée par votre médecin.

✦ **Si vous oubliez une dose,** elle peut être prise dans les six heures. Si plus de six heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise d'Exviera®, la dose oubliée ne doit pas être prise ; la suivante le sera conformément au schéma posologique habituel. Ne prenez jamais de double dose.

✦ **Si des effets indésirables gênants** ou qui vous inquiètent surviennent, il faut en parler rapidement à votre médecin traitant qui, seul, peut décider de la meilleure conduite à tenir.

✦ **Surveillez l'apparition de signes précoces d'atteinte hépatique** tels que fatigue, faiblesse, manque d'appétit, nausées et vomissements, et de signes plus tardifs comme un ictère et des selles décolorées. Si de tels symptômes apparaissent, consultez un médecin sans délai.

✦ **Buvez suffisamment d'eau** au cours de la journée, soit environ 1,5 litre en dehors des repas.

✦ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement car il existe un risque important d'interactions médicamenteuses. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un quelconque médicament.

✦ **Si vous vous sentez fatigué** au cours du traitement, il est prudent de ne pas conduire.

✦ **Le traitement doit s'accompagner d'une méthode de contraception efficace** (femme en âge de procréer). Il ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

## Contre-indications

En dehors de l'hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients, Exviera® est contre-indiqué dans de très nombreuses situations.

✦ **Les médicaments contenant de l'éthinylestradiol** tels que la plupart des contraceptifs oraux combinés ou des anneaux vaginaux contraceptifs sont contre-indiqués.

✦ **Avec les inducteurs enzymatiques puissants ou modérés,** il existe un risque de diminution des concentrations plasmatiques de dasabuvir et de réduction de son effet thérapeutique.

✦ **Avec les inhibiteurs puissants du CYP2C8 (gemfibrozil),** une augmentation des concentrations plasmatiques du dasabuvir est possible.

Exviera® est administré avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir ; il faut donc également tenir compte des contre-indications liées à ces produits.

## Intolérance au lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne devraient pas prendre ce médicament.

## Interactions médicamenteuses

Étant donné que le dasabuvir doit toujours être administré en association avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (Viekirax®), le profil d'interaction des médicaments doit être considéré comme une association.

En dehors des interactions contre-indiquées, de très nombreuses autres interactions ont été signalées. Pour en connaître la liste, il convient de se reporter au RCP du *Dictionnaire Vidal*, ainsi qu'au RCP de la spécialité Viekirax®.

## Effets indésirables

Chez les patients traités par Exviera®/Viekirax® avec la ribavirine, les effets indésirables relevés ont été, très fréquemment, l'insomnie, des nausées, un prurit, l'asthénie et de la fatigue et, fréquemment, une anémie. Au cours des études cliniques menées avec Exviera®/Viekirax® sans ribavirine, des élévations transitoires des ALAT supérieures à cinq fois la limite supérieure de la normale ont été observées chez environ 1 % des patients, au cours des quatre premières semaines de traitement, sans élévations concomitantes de la bilirubine. Les valeurs ont diminué en deux semaines environ avec la poursuite du traitement.

## Grossesse et allaitement

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Exviera® pendant la grossesse. Lorsque le dasabuvir est associé à la ribavirine, les femmes en âge de procréer ou leurs partenaires masculins doivent recourir à une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et durant six mois après son arrêt, comme recommandé dans le RCP de la ribavirine.

L'éthinylestradiol est contre-indiqué en association avec Exviera®.

En raison du potentiel du médicament à induire des effets indésirables chez les nourrissons allaités, il convient de décider d'interrompre l'allaitement ou le traitement, en tenant compte toutefois de l'importance de ce dernier pour la mère.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts.

# Les nouveaux médicaments de la neurologie

**La sclérose en plaques est une maladie auto-immune affectant le système nerveux central, qui entraîne des perturbations motrices, sensitives et cognitives. Les traitements disponibles permettent de réduire les poussées et améliorent la qualité de vie des patients, mais ils ne peuvent, pour l'heure, les "guérir". De nouvelles stratégies thérapeutiques doivent être développées pour changer le pronostic de cette affection.**

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

*Mots clés* - diméthyl-fumarate ; peginterféron bêta

**New drugs in neurology.** Multiple sclerosis is an auto-immune disease affecting the central nervous system, which leads to motor, sensory and cognitive problems. The treatments which are currently available help to reduce attacks and improve patients' quality of life, but they cannot, for the moment, "cure" them. New therapeutic strategies must be developed to change the prognosis of this condition.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

*Keywords* - dimethyl-fumarate; peginterferon beta

Jacques BUXERAUD[a,*]
Professeur des Universités
Sébastien FAURE[b]
Professeur des Universités

[a]Faculté de pharmacie, 2 rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges cedex, France

[b]UFR santé, département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

Deux nouveaux médicaments pour le traitement de la sclérose en plaques (SEP) ont été mis sur le marché en 2015 : le diméthyl-fumarate (Tecfidera®) pour la voie orale et un interféron pégylé (Plegridy®) pour la voie injectable.

## Un nouveau médicament pour la SEP

✦ **Nom commercial :** Tecfidera® (Biogen France SAS).

✦ **Dénomination commune internationale (DCI) :** diméthyl-fumarate.

✦ **Présentations :** gélules gastrorésistantes à 120 mg, boîte de 14, et à 240 mg, boîte de 56.

✦ **Liste I,** prescription réservée aux spécialistes en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

✦ **Remboursé par la Sécurité sociale à 65 %,** collectivités, amélioration du service médical rendu (ASMR) V.

### Indication

Tecfidera® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de SEP de forme rémittente récurrente *(encadré 1)* [1].

### Un mécanisme d'action non totalement élucidé

Le mécanisme d'action n'est pas entièrement connu actuellement. Il a été montré chez des patients que le diméthyl-fumarate augmente l'expression des gènes antioxydants *NRF2*-dépendants.



© BSIP/Phototake/Werner

Deux nouveaux médicaments pour le traitement de la sclérose en plaques ont été mis sur le marché en 2015.

### Posologie

La dose initiale est de 120 mg deux fois par jour au moment des repas, pour améliorer la tolérance digestive. Après sept jours de traitement, elle est augmentée pour atteindre la dose recommandée de 240 mg deux fois par jour.

Une réduction temporaire de la dose à 120 mg deux fois par jour peut permettre de réduire la fréquence des bouffées congestives et des effets indésirables gastro-intestinaux. Il convient de revenir à la dose recommandée de 240 mg deux fois par jour au cours du mois suivant.

*Auteur correspondant.
*Adresse e-mail :* jacques.buxeraud@unilim.fr (J. Buxeraud).



© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.03.018

### Encadré 1. Conseil au patient lors de la délivrance de Tecfidera®

✦ **Prenez votre médicament** comme il est spécifié sur l'ordonnance, à raison d'un comprimé à 120 mg deux fois par jour au moment des repas. Après sept jours de traitement, la dose doit être augmentée pour atteindre un comprimé à 240 mg deux fois par jour.

✦ **Il convient de ne pas écraser, ouvrir, dissoudre, sucer ou mâcher** la gélule ou son contenu, car le pelliculage gastro-résistant évite les effets irritants intestinaux.

✦ **N'arrêtez jamais brutalement votre traitement** de vous-même.

✦ **Si des effets indésirables gênants** ou qui vous inquiètent surviennent, il faut en parler rapidement à votre médecin traitant qui, seul, peut décider de la meilleure conduite à tenir.
En particulier, signalez rapidement tout symptôme d'infection.

✦ **Respectez bien vos rendez-vous chez le médecin et au laboratoire d'analyses médicales** ; une surveillance est nécessaire tout au long de votre traitement.

✦ **Buvez suffisamment d'eau au cours de la journée,** soit environ 1,5 litre en dehors des repas.

✦ **Évitez la prise d'alcool** au cours de votre traitement car cela pourrait augmenter la fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux.

✦ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement car il existe un risque d'interactions médicamenteuses. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un quelconque médicament.

✦ **Vous devez utiliser une contraception efficace** (femme en âge de procréer) tout au long du traitement. Par ailleurs, il convient de ne pas allaiter.

Le traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère ou hépatique sévère doit être instauré avec prudence.

## Une seule contre-indication

Seule l'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients est mentionnée au résumé des caractéristiques du produit (RCP).

## Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 10 %) sont les bouffées congestives (chaleur, rougeur, démangeaisons ou sensation de brûlure, par exemple) et les troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, douleurs abdominales et abdominales hautes), ainsi que la présence de cétone dans les urines. Ces effets ont tendance à survenir principalement au cours du premier mois, mais peuvent perdurer de manière intermittente pendant le traitement chez les patients présentant initialement des bouffées congestives et des troubles gastro-intestinaux.
Par ailleurs, lymphopénie et leucopénie, vomissements, dyspepsie, gastrite, prurit, rash, érythème, protéinurie et augmentation du taux de transaminases hépatiques (< trois fois la limite supérieure de la normale) peuvent survenir fréquemment.

## Précautions d'emploi et surveillance

✦ **Un bilan sanguin récurrent est nécessaire :** avant d'instaurer Tecfidera®, un hémogramme récent (datant de moins de six mois) doit être disponible. Il est également recommandé de refaire un hémogramme après six mois de traitement, puis tous les six à 12 mois, et en présence de signes cliniques. Il est également souhaitable d'évaluer la fonction rénale (créatinine, urémie et analyse d'urines), ainsi que la fonction hépatique (alanine aminotransférase [ALAT] et aspartate aminotransférase [ASAT]) avant d'instaurer le traitement, après trois et six mois de traitement, puis tous les six à 12 mois, et en présence de signes cliniques.

✦ **En cas d'infection grave,** l'arrêt du traitement par Tecfidera® doit être considéré, puis les bénéfices et les risques être réévalués avant sa reprise. Les patients sous Tecfidera® doivent être avertis de la nécessité de signaler les symptômes d'infection à leur médecin. En cas d'infection grave, ne commencer le traitement par Tecfidera® qu'après guérison de l'infection (ou des infections).

## Interactions médicamenteuses

✦ **Avec les anticancéreux,** la prudence s'impose.

✦ **Les vaccins vivants pouvant comporter un plus grand risque infectieux,** ils ne doivent pas être administrés, sauf dans des cas exceptionnels.

✦ **L'association avec d'autres dérivés de l'acide fumarique** doit être évitée.

✦ **Il existe un risque de survenue d'effets indésirables rénaux** (protéinurie, par exemple) avec les médicaments néphrotoxiques (aminosides, diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], lithium).

✦ **Bien qu'aucune interaction ne soit attendue avec les contraceptifs oraux,** des mesures contraceptives non hormonales sont nécessaires.

✦ **La consommation d'une grande quantité de boissons fortement alcoolisées** (taux d'alcool supérieur à 30 %) risque d'entraîner une augmentation des taux de dissolution de Tecfidera®, donc d'accroître la fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux.

## Grossesse et allaitement

Tecfidera® n'est pas recommandé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer

n'utilisant pas de méthode appropriée de contraception. Il ne doit être utilisé par la femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue et uniquement si le bénéfice éventuel est supérieur au risque potentiel pour le fœtus. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Il convient soit d'arrêter l'allaitement, soit de suspendre le traitement par Tecfidera®, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du traitement pour la mère.

## Un nouvel interféron pour la SEP

Plegridy® est la première forme pégylée d'interféron (IFN) bêta dans le traitement de la SEP rémittente-récurrente. Le mécanisme d'action exact du peginterféron bêta-1a dans la SEP n'est pas connu. Les effets biologiques qui peuvent être induits par Plegridy® incluent une régulation à la hausse des cytokines anti-inflammatoires (interleukine [IL]-4, IL-10, IL-27), une régulation à la baisse des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IL-12, IFN-$\gamma$, *tumor necrosis factor* [TNF]-$\alpha$) et l'inhibition de la migration des cellules T activées à travers la barrière hémato-encéphalique. D'autres mécanismes peuvent cependant être impliqués.

✦ **Nom commercial :** Plegridy® (Biogen France SAS).

✦ **DCI :** peginterféron bêta-1a.

✦ **Présentations :**

- solution injectable sous-cutanée (SC) à 63 µg/94 µg, avec seringue préremplie de 1 mL contenant 0,5 mL de solution, dans un stylo à usage unique, jetable ; coffret d'initiation contenant : un stylo prérempli à 63 µg (étiquette orange : première dose) et un stylo prérempli à 94 µg (étiquette bleue : deuxième dose) dans une barquette protectrice ;
- solution injectable SC à 125 µg, avec seringue préremplie de 1 mL contenant 0,5 mL de solution, dans un stylo à usage unique, jetable, boîte de deux stylos préremplis (étiquette grise) dans une barquette protectrice.

✦ **Liste I,** prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

✦ **Remboursé par la Sécurité sociale à 65 %,** collectivités, ASMR V dans la prise en charge de la SEP de forme rémittente-récurrente (SEP-RR).

## Indication

Plegridy® est indiqué chez l'adulte dans le traitement des formes rémittentes-récurrentes de SEP (*encadré 2*) [2,3].

### Encadré 2. Conseil au patient lors de la délivrance de Plegridy®

✦ **Conservez votre médicament au réfrigérateur,** entre 2 et 8 °C, dans son emballage d'origine. Surtout, veillez à ne pas le congeler. Vous pouvez le conserver à température ambiante (jusqu'à 25 °C) 30 jours maximum, à condition qu'il soit à l'abri de la lumière. Passé ce délai, votre médicament doit être soit utilisé, soit détruit.

✦ **Réalisez bien vos injections,** sans oubli, comme il est spécifié sur l'ordonnance.

✦ **Chaque stylo prérempli** comporte une aiguille préfixée. Les stylos préremplis sont à usage unique et doivent donc être jetés après utilisation.

✦ **Après l'avoir sorti du réfrigérateur,** il faut attendre environ 30 minutes avant l'injection, afin que le liquide contenu dans le stylo de Plegridy® soit à température ambiante. Aucune source de chaleur externe (eau chaude, par exemple) ne doit être utilisée pour le réchauffer.

✦ **Le stylo Plegridy® est utilisable** quand les bandes visibles dans la fenêtre témoin sont vertes. Le liquide apparaissant dans la fenêtre du stylo doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si le liquide est coloré, trouble ou contient des particules en suspension.

✦ **Une rotation des sites d'injection sous-cutanée** (SC) – généralement l'abdomen, le bras et la cuisse – est nécessaire.

✦ **N'arrêtez jamais brutalement votre traitement** de vous-même.

✦ **Si des effets indésirables gênants** ou qui vous inquiètent surviennent, il faut en parler rapidement à votre médecin traitant qui, seul, peut décider de la meilleure conduite à tenir. Par exemple, s'il vous arrivait de ressentir de la fièvre, des fourmillements, des parésies ou une certaine confusion, contactez votre médecin.

✦ **Des réactions au site d'injection sont fréquentes et normales** (une rougeur, une douleur, des démangeaisons, un gonflement). Toutefois, si elles vous paraissent préoccupantes (par exemple en cas de lésion cutanée, éventuellement accompagnée d'un gonflement important ou d'un suintement au site d'injection), consultez votre médecin traitant.

✦ **Les interférons pouvant parfois induire des problèmes de dépression,** signalez immédiatement à votre médecin une baisse de moral, une tristesse inhabituelle ou des "idées noires".

✦ **Buvez suffisamment d'eau** au cours de la journée, soit environ 1 à 1,5 litre en dehors des repas.

✦ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement car il existe un risque d'interactions médicamenteuses. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un quelconque médicament.

✦ **Lors de la conduite automobile,** il convient d'être prudent.

✦ **Vous devez utiliser une contraception efficace** (femme en âge de procréer) tout au long du traitement. Par ailleurs, il convient de ne pas allaiter.

**Références**

[1] Haute Autorité de santé (HAS). Tecfidera (dimethyl fumarate), traitement de fond de la sclérose en plaques. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Mai 2014. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-10/tecfidera_sapub_ct13005.pdf

[2] Paitraud D. Plegridy : première forme pégylée d'interféron bêta dans le traitement de la SEP rémittente récurrente. Novembre 2015. www.vidal.fr/actualites/18657/plegridy_premiere_forme_pegylee_d_interferon_beta_dans_le_traitement_de_la_sep_remittente_recurrente

[3] Haute Autorité de santé (HAS). Legridy. Avis de la Commission de la transparence. Avril 2015. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14093_PLEGRIDY_PIS_INS_Avis2_CT14093.pdf

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts.

## Posologie

La posologie est de 125 µg en injection SC toutes les deux semaines. Il est généralement recommandé :

- d'instaurer le traitement avec une première dose de 63 µg au jour 0 ;
- puis d'augmenter la dose 2 au jour 14 à 94 µg et la dose 3 au jour 28 à 125 µg (dose complète) ;
- puis de poursuivre le traitement avec la dose complète (125 µg) administrée toutes les deux semaines (14 jours).

Afin de faciliter l'observance, un coffret d'initiation est disponible contenant les deux premières doses de 63 et 94 µg.

La titration en début de traitement peut permettre d'atténuer les symptômes pseudo-grippaux pouvant survenir en début de traitement avec les IFN. L'utilisation préventive et concomitante de médicaments types paracétamol ou AINS peut aussi prévenir ou atténuer ces symptômes pseudo-grippaux.

## Formation du patient à l'injection

Il est recommandé qu'un professionnel de santé forme le patient à la technique d'injection SC à l'aide du stylo prérempli. Ce dernier doit être informé de la nécessité de réaliser une rotation des sites d'injection : abdomen, bras et cuisse.

## Contre-indications

En dehors de l'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients, deux autres contre-indications sont mentionnées : la grossesse et les patients présentant une dépression sévère et/ou des idées suicidaires.

## Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont : un érythème, une douleur et des démangeaisons au point d'injection, des symptômes pseudo-grippaux, une pyrexie, des céphalées, une myalgie, des frissons, une asthénie et une arthralgie.

## Points particuliers

✦ **L'incidence des symptômes pseudo-grippaux** (frissons, fièvre, douleurs musculo-squelettiques, myalgies) est plus fréquente au début du traitement et diminue généralement lors des six premiers mois.

✦ **En raison du risque de survenue de dépression** lors de traitement par IFN, il est recommandé aux patients de signaler immédiatement à leur médecin tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires. Si un état dépressif s'installe, le patient doit être étroitement surveillé et un traitement antidépresseur mis en route.

✦ **Des cas de syndrome néphrotique** ont été rapportés durant le traitement par des médicaments à base d'IFN bêta ; ils peuvent se manifester après plusieurs années de prise. Des contrôles périodiques doivent être réalisés afin de détecter tout signe ou symptôme précoce tel qu'un œdème, une protéinurie ou une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients exposés à un plus grand risque de néphropathie.

✦ **Des cas de microangiopathie thrombotique** (MAT) ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'IFN bêta ; ils peuvent survenir après plusieurs années de traitement par IFN bêta. Les aspects cliniques précoces incluent une thrombocytopénie, de l'hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes neurologiques (parésie ou confusion, par exemple) et une altération de la fonction rénale. En présence de tels signes cliniques, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH), de réaliser un frottis sanguin et d'évaluer la fonction rénale.

✦ **Chez les patients présentant des antécédents de crises d'épilepsie** et ceux recevant un traitement anti-épileptique, la prudence est de rigueur.

✦ **Une hypersensibilité grave,** notamment angio-œdème et urticaire, a concerné moins de 1 % des patients. La guérison est intervenue rapidement après traitement par antihistaminiques et/ou corticoïdes.

## Interactions médicamenteuses

Bien qu'il existe peu d'interactions médicamenteuses, il convient d'être prudent en cas d'administration simultanée de Plegridy® avec d'autres médicaments à marge thérapeutique étroite et dont l'élimination dépend largement du cytochrome P450 (CYP450) hépatique, comme certains antiépileptiques et antidépresseurs.

Les patients atteints de SEP sous Plegridy® peuvent prendre des corticostéroïdes lors des poussées.

## Grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des moyens contraceptifs appropriés.

La patiente qui démarre ou prévoit une grossesse sous Plegridy® doit être informée des risques potentiels ; l'interruption du traitement doit être envisagée. Son initiation durant la grossesse est contre-indiquée.

Il doit être décidé s'il est préférable que la mère interrompe l'allaitement ou le traitement par Plegridy®.

# Les nouveaux médicaments de la pneumologie

**Deux médicaments pour le traitement de l'asthme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), pathologies fréquentes et invalidantes, sont nouvellement disponibles.**
© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS
*Mots clés* - fluticasone ; olodatérol ; vilantérol

**New drugs in pulmonology.** Two drugs for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease, common and debilitating conditions, are now available.
© 2016 Published by Elsevier Masson SAS
*Keywords* - fluticasone; olodaterol; vilanterol

Jacques BUXERAUD[a,*]
Professeur des Universités
Sébastien FAURE[b]
Professeur des Universités

[a]Faculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex, France
[b]UFR santé,
département pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

Deux nouveaux médicaments sont arrivés sur le marché dans le secteur de la pneumologie : Relvar Ellipta®, un traitement contre l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) renfermant un corticoïde et un bêta-2 mimétique, et Striverdi Respimat®, un bêta-2 mimétique de longue durée d'action indiqué dans la BPCO.

En France, en 2006, 6,7 % de la population adulte souffraient d'asthme, soit 4,15 millions de personnes [1]. L'asthme non stabilisé par un traitement adapté peut avoir de graves conséquences : plus de 1 000 patients sont décédés en 2006 à la suite d'une crise sévère. Quant à la BPCO, 3,5 millions de Français, dont les deux tiers l'ignorent, en souffriraient [2].

## Un nouveau médicament pour l'asthme et la BPCO

Le furoate de fluticasone est un corticoïde de synthèse ayant une activité anti-inflammatoire puissante.

Le vilantérol est un bêta-2 mimétique de longue durée d'action qui entraîne le relâchement du muscle lisse bronchique et inhibe la libération des médiateurs d'hypersensibilité immédiate par les cellules, en particulier par les mastocytes.

✦ **Nom commercial :** Relvar Ellipta® (GlaxoSmithKline).

✦ **Dénomination commune internationale (DCI) :** furoate de fluticasone et vilantérol.

✦ **Présentations :** poudre pour inhalation à 92 µg de furoate de fluticasone et 22 µg de vilantérol en récipient unidose, boîte de 1 inhalateur x 30 doses. Le dosage à 184/22 µg n'est pas actuellement commercialisé en France.

✦ **Liste I.**

✦ **Remboursé par la Sécurité sociale à 30 %,** agréé collectivités dans la seule indication BPCO chez l'adulte, amélioration du service médical rendu (ASMR) V.


© BSIP/Amélie Benoist

**L'asthme non stabilisé par un traitement adapté peut avoir de graves conséquences, plus de mille patients sont décédés en 2006 à la suite d'une crise sévère.**

### Indication

Relvar Ellipta® est indiqué en traitement continu de l'asthme et symptomatique de la BPCO (*encadré 1*) [3,4]. Ce médicament ne doit pas être utilisé pour traiter les crises d'asthme ou une exacerbation aiguë de BPCO ; dans ces situations, il convient d'avoir recours à un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée.

### Posologie

✦ **Dans l'asthme :** avec une inhalation une fois par jour, les patients ressentent une amélioration de leur fonction

*Auteur correspondant.
*Adresse e-mail :*
jacques.buxeraud@unilim.fr
(J. Buxeraud).


© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS
http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.03.019

### Encadré 1. Conseil au patient lors de la délivrance de Relvar Ellipta®

✦ **Réalisez une inhalation une fois par jour,** toujours à la même heure, à l'aide de votre inhalateur. Le médecin a dû vous indiquer le moment précis de la prise, le matin ou le soir. Attention, ne prenez pas plus d'une dose par jour.
✦ **S'il vous arrive d'oublier une prise,** prenez la dose suivante à l'heure habituelle le lendemain.
✦ **N'arrêtez jamais brutalement votre traitement** de vous-même.
✦ **Si des effets indésirables gênants** ou qui vous inquiètent surviennent, il faut en parler à votre médecin traitant qui, seul, peut décider de la meilleure conduite à tenir.
✦ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un quelconque médicament.
✦ **Concernant l'utilisation de l'inhalateur,** suivez les instructions.

respiratoire dans les 15 minutes. Une utilisation quotidienne est nécessaire afin de contrôler les symptômes de l'asthme, le traitement devant être poursuivi même en cas de disparition de ces derniers. Si les symptômes surviennent entre les prises, un bêta-2 mimétique à action rapide et de courte durée par voie inhalée doit être utilisé pour un soulagement immédiat. Si une seule inhalation est insuffisante pour le contrôle de l'asthme, la dose peut être augmentée à 184/22 µg.

✦ **Dans la BPCO :** une inhalation quotidienne est recommandée. Généralement, les patients ressentent une amélioration de leur fonction respiratoire dans les 16 à 17 minutes suivant l'inhalation.

## Effets indésirables

Les effets indésirables très fréquents sont les céphalées et la rhinopharyngite.

D'autres effets peuvent survenir fréquemment : pneumonie, infection respiratoire haute, bronchite, grippe, candidose buccale et pharyngée, douleur pharyngée, sinusite, pharyngite, rhinite, toux, dysphonie, douleur abdominale, arthralgie, douleur dorsale, fractures, fièvre.

Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques peuvent, par ailleurs, être observés. Par conséquent, le furoate de fluticasone/vilantérol doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de pathologies cardiovasculaires graves.

Des cas d'augmentation de la glycémie ont été rapportés chez les patients diabétiques. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription chez ces patients.

Des effets systémiques peuvent être observés avec toute corticothérapie inhalée, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours : syndrome de Cushing, un aspect cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, une diminution de la densité minérale osseuse, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une cataracte et un glaucome, et, plus rarement, divers effets psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité. Cependant, la probabilité de survenue de ces effets indésirables reste plus faible qu'au cours d'une corticothérapie orale.

## Grossesse et allaitement

L'administration aux femmes enceintes ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur à tout risque éventuel pour le fœtus.

En ce qui concerne l'allaitement, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

# Un nouveau bêta-2 mimétique de longue durée d'action

L'olodatérol est un agoniste des récepteurs bêta-2-adrénergiques sélectif de longue durée d'action (LABA) ayant un début d'action rapide et une durée d'action d'au moins 24 heures. Comme tous les médicaments de la même classe, il entraîne une bronchodilatation par relaxation des muscles lisses des voies respiratoires en activant localement les récepteurs bêta-2-adrénergiques. L'activation de ces récepteurs au niveau des voies aériennes respiratoires entraîne une stimulation de l'adénylcyclase intracellulaire, une enzyme impliquée dans la synthèse du 3',5'-adénosine monophosphate cyclique (cAMP). Des taux élevés de cAMP entraînent alors la bronchodilatation.

✦ **Nom commercial :** Striverdi Respimat® (Boehringer Ingelheim France).

✦ **DCI :** olodatérol.

✦ **Présentations :** solution pour inhalation à 2,5 µg/dose, une cartouche de 4 mL de solution (60 doses) et un inhalateur Respimat, boîte unitaire.

✦ **Liste I.**

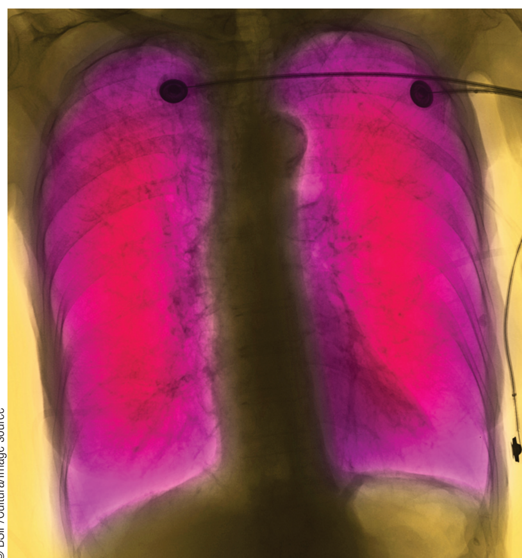
✦ **Remboursé par la Sécurité sociale à 30 %,** agréé collectivités, ASMR V.

## Indication

Striverdi Respimat® est indiqué en traitement bronchodilatateur continu de la BPCO (*encadré 2*) [5,6].

**Encadré 2. Conseil au patient lors de la délivrance de Striverdi Respimat®**

- ✦ **Réalisez une inhalation de deux bouffées** en une prise par jour, à heure fixe.
- ✦ **S'il vous arrive d'oublier une prise,** la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle le lendemain.
- ✦ **N'arrêtez jamais brutalement votre traitement** de vous-même.
- ✦ **Si des effets indésirables gênants** ou qui vous inquiètent surviennent, il faut en parler à votre médecin traitant qui, seul, peut décider de la meilleure conduite à tenir.
- ✦ **Soyez prudent pour la conduite automobile** ou l'utilisation de machines en raison du risque de vertiges.
- ✦ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un quelconque médicament.
- ✦ **Concernant l'utilisation de l'inhalateur,** suivez les instructions.


© BSIP/Cultura/Image source

**L'olodatérol est strictement indiqué en traitement bronchodilatateur continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive.**

Attention, Striverdi Respimat® ne doit pas être utilisé en traitement de secours pour traiter des épisodes aigus de bronchospasme ; de même, il ne doit pas l'être chez les patients asthmatiques.

## Une seule prise par jour

La posologie recommandée chez l'adulte est de deux bouffées en une prise par jour, à heure fixe dans la journée.

## Contre-indication

La seule contre-indication signalée est l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

## Effets indésirables

Les réactions indésirables le plus fréquemment rapportées ont été : rhinopharyngite, sensations vertigineuses, hypertension, éruption cutanée et arthralgie. Mais ces réactions sont en général d'intensité légère ou modérée. Par ailleurs, le profil d'effets indésirables est celui des agonistes bêta-2-adrénergiques. Signalons, par exemple : tachycardie, arythmie, palpitations, ischémie myocardique, angine de poitrine, hypertension ou hypotension, tremblement, céphalées, nervosité, insomnie, sensations vertigineuses, sécheresse buccale, nausées, spasmes musculaires, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique.

## Grossesse et allaitement

Par précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Striverdi Respimat® pendant la grossesse. Comme les autres agonistes bêta-2-adrénergiques, l'olodatérol peut inhiber le travail au moment de l'accouchement par effet relaxant sur le muscle lisse utérin.

La décision d'interrompre l'allaitement ou bien le traitement avec Striverdi Respimat® doit prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport à celui du traitement pour la femme.

## Références

[1] Assurance maladie. Asthme. Comprendre l'asthme chez l'adulte et chez l'enfant. Janvier 2015. www.ameli-sante.fr/asthme/comprendre-lasthme-chez-ladulte-et-chez-lenfant.html

[2] Ministère de la Santé et des Solidarités. Programme d'actions en faveur de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). 2005-2010. Connaître, prévenir et mieux prendre en charge la BPCO. Novembre 2005. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_bpco.pdf

[3] Haute Autorité de santé (HAS). Relvar Ellipta 92/22 µg, poudre pour inhalation en récipient unidose. Avis de la Commission de la transparence. Décembre 2014. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13744_RELVAR_ELLIPTA_PIC_INS_Asthme_Avis2_CT13744.pdf

[4] Paitraud D. Relvar Ellipta (furoate de fluticasone, vilantérol) : nouvelle association fixe inhalée dans l'asthme et la BPCO. Juin 2015. www.vidal.fr/actualites/15681/relvar_ellipta_furoate_de_fluticasone_vilanterol_nouvelle_association_fixe_inhalee_dans_l_asthme_et_la_bpco/

[5] Cochois I. Striverdi Respimat (olodatérol) : nouveau bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans le traitement continu de la BPCO. Octobre 2015. www.vidal.fr/actualites/18464/striverdi_respimat_olodaterol_nouveau_beta_2_agoniste_de_longue_duree_d_action_dans_le_traitement_continu_de_la_bpco/

[6] Haute Autorité de santé (HAS). Striverdi Respimat (olodatérol), bronchodilatateur. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Mars 2015. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/striverdi_respimat_sapub_ct13785.pdf

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts.

# Les nouveaux médicaments de la dermatologie, gynécologie, rhumatologie et urologie

Jacques BUXERAUD[a,*]
Professeur des Universités
Sébastien FAURE[b]
Professeur des Universités

[a]Faculté de pharmacie, 2 rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges cedex, France
[b]UFR santé, département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

**En dehors de secteurs très privilégiés comme ceux de la cancérologie et de l'infectiologie, d'autres bénéficient chaque année de médicaments à principes actifs nouveaux. Ces derniers permettent certains progrès, même si les améliorations du service médical rendu ne sont pas optimales. C'est ainsi que l'année 2015 a accueilli quatre principes actifs dans les domaines de la dermatologie, gynécologie, rhumatologie et urologie.**

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

*Mots clés* - alprostadil ; follitropine alfa ; ivermectine ; tocilizumab

**New drugs in dermatology, gynaecology, rheumatology and urology.** Aside from high-profile sectors such as oncology and infectious diseases, others fields of medicine benefit each year from drugs with new active substances. These allow certain advances to be made, even if the medical benefit is not optimal. In 2015 four active substances were added in the fields of dermatology, gynaecology, rheumatology and urology.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

*Keywords* - alprostadil; follitropin alfa; ivermectin; tocilizumab

La thérapeutique s'est enrichie d'un nouveau traitement topique de la rosacée à base d'ivermectine, d'un nouveau stimulant folliculaire pour l'assistance médicale à la procréation (AMP), la follitropine alfa, un biosimilaire, d'un nouvel immunosuppresseur anticorps monoclonal, le tocilizumab pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), et d'un nouveau traitement topique des troubles érectiles à base d'alprostadil.

## Un nouveau traitement topique de la rosacée

- **Nom commercial :** Soolantra® (Galderma International).
- **Dénomination commune internationale (DCI) :** ivermectine.
- **Présentation :** crème à 10 mg/g, tube de 15 g.
- **Liste II.**
- **Non remboursé par la Sécurité sociale,** amélioration du service médical rendu (ASMR) V.

### Indication

Soolantra® est indiqué dans le traitement topique des lésions inflammatoires (papulopustuleuses) de la rosacée chez l'adulte (*encadré 1*) [1-3].

### Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'ivermectine dans le traitement des lésions inflammatoires de la rosacée n'est pas connu avec certitude, mais pourrait être lié à son activité anti-inflammatoire et acaricide.

### Posologie

Le traitement consiste en une application cutanée, une fois par jour, d'une quantité de médicament équivalente à un petit pois pour l'ensemble du visage, à répartir sur le front, le menton, le nez et les joues. Le médicament doit être étalé en couche mince, en évitant soigneusement les yeux, les lèvres et les muqueuses. Les mains doivent être lavées après l'application. Des cosmétiques peuvent être appliqués dès que la couche étalée est sèche.

Le traitement dure quatre mois. Toutefois, en cas d'absence d'amélioration après trois mois, il doit être interrompu.

### Effets indésirables

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont : une sensation de brûlure et une irritation cutanées, un prurit et une sécheresse cutanée (chez 1 % ou moins des patients). Généralement d'intensité légère à modérée, ces divers effets tendent à diminuer lorsque le traitement est poursuivi.

### Excipients à effet notoire

Le médicament contient quelques excipients qui peuvent expliquer certaines réactions cutanées : de l'alcool cétylique et stéarylique, du parahydroxybenzoate de

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : jacques.buxeraud@unilim.fr (J. Buxeraud).



© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.03.021

## Encadré 1. Conseil au patient lors de la délivrance de Soolantra®

✦ **Appliquez une fois par jour une quantité de médicament équivalente à un petit pois** pour l'ensemble du visage.
✦ **Étalez bien la crème en couche mince** sur le front, le menton, le nez et les joues, en évitant les yeux, les lèvres et les muqueuses.
✦ **Lavez-vous les mains après l'application.**
✦ **S'il y a lieu, des cosmétiques peuvent être appliqués** lorsque la couche de crème étalée est sèche.
✦ **L'amélioration de l'affection n'est pas immédiate ;** elle est perceptible généralement après quatre semaines de traitement.
✦ **Respectez bien la durée du traitement** qui a été fixée par votre médecin. Celle-ci est généralement de quatre mois. Toutefois, elle peut varier d'une personne à une autre.
✦ **Si vous ressentez un quelconque effet indésirable,** parlez-en à votre médecin ou venez nous en faire part à la pharmacie. Une sensation de brûlure au niveau de la peau est parfois perçue après application.
✦ **Ce médicament vous a été personnellement prescrit** par votre médecin. Ne le donnez pas à d'autres personnes car il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
✦ **Ce médicament ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.**


© BSIP/Phototake

**Le mécanisme d'action de l'ivermectine dans le traitement de la rosacée pourrait être lié à son activité anti-inflammatoire et acaricide.**

méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E216), ainsi que du propylène-glycol, susceptible de provoquer une irritation cutanée.

### Grossesse et allaitement

Soolantra® n'est pas recommandé pendant la grossesse. Un risque pour les enfants allaités ne pouvant être exclu, la décision doit être prise d'interrompre soit l'allaitement, soit le traitement en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement pour la mère.

## Un stimulant folliculaire biosimilaire pour l'AMP

Bemfola® est un médicament biosimilaire, c'est-à-dire un médicament qui a un profil de qualité, d'efficacité et de sécurité similaire au médicament biologique de référence Gonal-f®.

✦ **Nom commercial :** Bemfola® (Finox Biotech AG).
✦ **DCI :** follitropine alfa.
✦ **Présentations :** solution injectable en stylo prérempli à 75 UI/0,125 mL, 150 UI/0,25 mL, 225 UI/0,375 mL, 300 UI/0,50 mL et 450 UI/0,75 mL.
✦ **Liste I,** prescription par un spécialiste (endocrinologie, gynécologie obstétrique, maladies métaboliques, obstétrique, urologie, services d'endocrinologie, de gynécologie, des maladies métaboliques, d'obstétrique et d'urologie). Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
✦ **Remboursé par la Sécurité sociale à 100 %,** collectivités, ASMR V en tant que médicament biosimilaire, Bemfola® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, Gonal-f®.

### Indication

Bemfola® peut être prescrit chez la femme et chez l'homme (*encadré 2*) [4,5].

✦ **Chez les femmes adultes :**
- anovulation chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène ;
- stimulation de la croissance folliculaire multiple chez les patientes entreprenant une super-ovulation dans le cadre des techniques d'AMP ;
- en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH), pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en hormone folliculo-stimulante (FSH).

### Encadré 2. Conseil au patient lors de la délivrance de Bemfola®

✦ **Si vous réalisez l'injection vous-même,** conformez-vous strictement aux instructions transmises par votre médecin et, surtout, ne les oubliez pas.

✦ **Si des effets indésirables surviennent** (douleurs abdominales, nausées, diarrhées), il est important de contacter rapidement votre médecin.

✦ **Conservez Bemfola® au réfrigérateur,** entre 2 et 8 °C, dans son emballage. Pour plus de commodité, vous pouvez le conserver à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une période de trois mois maximum.

✦ **Chez les hommes adultes :** stimulation de la spermatogenèse chez les sujets atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique, congénital ou acquis, en association avec la choriogonadotropine humaine (hCG).

## Posologie

Bemfola® est administré par voie sous-cutanée (SC). La première injection doit être faite sous surveillance médicale directe. Le patient peut ensuite réaliser lui-même les injections après apprentissage.

✦ **Chez la femme,** en fonction des indications et des effets recherchés la posologie est variable. Par exemple, le schéma thérapeutique destiné à provoquer une super-ovulation comprend l'administration de 150 à 225 UI de follitropine alfa par jour, en commençant le deuxième ou le troisième jour du cycle. Le traitement est poursuivi jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate.

✦ **Chez l'homme,** Bemfola® est administré à une posologie de 150 UI, trois fois par semaine, en association avec l'hCG, pendant quatre mois minimum. Il peut parfois être nécessaire de traiter durant au moins 18 mois pour établir une spermatogenèse.

## Contre-indications

Plusieurs contre-indications sont mentionnées en dehors de l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients :

- tumeur hypothalamique ou hypophysaire ;
- hypertrophie de l'ovaire ou kyste ovarien non dû à un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ;
- saignements gynécologiques d'étiologie inconnue ;
- carcinome ovarien, utérin ou mammaire.

La follitropine alfa ne doit pas être utilisée si une réponse efficace ne peut être obtenue, notamment en cas d'insuffisance ovarienne primaire, de malformation des organes génitaux incompatible avec une grossesse, de fibrome utérin incompatible avec une grossesse, d'insuffisance testiculaire primaire, etc.

## Effets indésirables

✦ **Les réactions indésirables le plus fréquemment rapportées chez les femmes** sont les suivantes : céphalées, kystes ovariens et réactions locales au site d'injection (douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d'injection).

Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) d'intensité légère à modérée a été fréquemment rapporté et doit être considéré comme un risque intrinsèque à la stimulation. Le SHSO d'intensité sévère est peu fréquent.

✦ **Chez les hommes,** en dehors des réactions au site de l'injection, acné, gynécomastie et varicocèle sont susceptibles de survenir fréquemment.

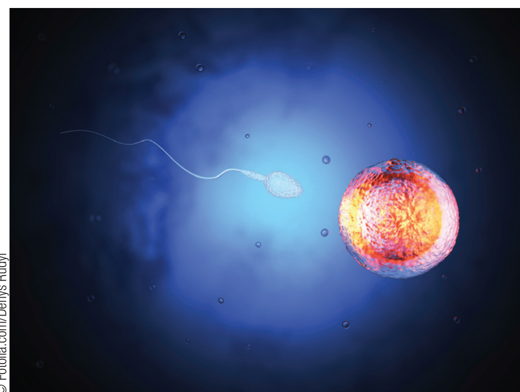
## Précautions d'emploi et surveillance du traitement

✦ **Le traitement nécessite un suivi régulier de la réponse ovarienne** par examen échographique et dosage des taux plasmatiques d'estradiol.

✦ **Un risque de SHSO** étant présent, il est nécessaire d'en connaître les signes et symptômes : douleurs abdominales, nausées, diarrhées, augmentation de volume discrète à modérée des ovaires, kystes ovariens. En cas de SHSO sévère, il est recommandé d'arrêter le traitement par gonadotrophines s'il est encore en cours, d'hospitaliser la patiente et de débuter un traitement spécifique.

✦ **Des grossesses et des naissances multiples** ont été rapportées avec tous les traitements par des gonadotrophines. Les femmes infertiles traitées par AMP ont une incidence accrue de grossesses extra-utérines. Par ailleurs, les patientes entreprenant une stimulation de la croissance folliculaire dans le cadre d'une induction de l'ovulation ou des techniques d'AMP ont un risque augmenté de fausse couche spontanée ou d'avortement.

✦ **L'incidence des malformations congénitales** peut être légèrement plus élevée après une AMP qu'après une conception naturelle.



© Fotolia.com/Denys Rudyi

Chez la femme, le schéma thérapeutique destiné à provoquer une super-ovulation grâce à la follitropine alfa comprend l'administration de 150 à 225 UI par jour.

✦ **Les femmes ayant des facteurs de risque généralement reconnus de thrombose** (antécédent personnel ou familial, obésité sévère, thrombophilie) peuvent présenter un risque augmenté d'événements thrombo-emboliques en lien avec le traitement par gonadotrophines.
✦ **Chez les hommes, une analyse de sperme** est recommandée dans un délai de quatre à six mois après le début du traitement dans le cadre de l'évaluation de la réponse au traitement.

## Un nouvel immunosuppresseur inhibiteur de l'interleukine

RoActemra®, en association avec le méthotrexate (MTX), permet de réduire le taux de progression des dommages structuraux articulaires et améliore les capacités fonctionnelles [6,7]. Il s'agit d'une nouvelle forme pour la voie SC à 162 mg disponible en ville, en complément de la présentation à 20 mg/mL pour perfusion intraveineuse (IV) disponible uniquement à l'hôpital.
✦ **Nom commercial :** RoActemra® (Roche Registration).
✦ **DCI :** tocilizumab.
✦ **Présentation :** solution injectable en seringue préremplie à 162 mg.
✦ **Liste I,** prescription initiale hospitalière pendant une année et prescription par spécialiste (médecine interne, rhumatologie, services de rhumatologie et de médecine interne). Médicament nécessitant une surveillance particulière. Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
✦ **Remboursé par la Sécurité sociale à 65 %,** collectivités, ASMR V par rapport à RoActemra® par voie intraveineuse.

### Indication

RoActemra®, en association au MTX, est indiqué pour le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes ayant présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (*Disease-modifying antirheumatic drug* [DMARDs]) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-*tumor necrosis factor* [TNF]). Chez ces patients, RoActemra® peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée (*encadré 3*).

### Posologie

La posologie recommandée est de 162 mg une fois par semaine, administrée par voie SC.
Les anomalies des enzymes hépatiques doivent conduire à une adaptation de posologie (se reporter au

### Encadré 3. Conseil au patient lors de la délivrance de RoActemra®

✦ **Conservez votre médicament au réfrigérateur,** entre 2 et 8 °C, dans son emballage d'origine. Surtout, veillez à ne pas le congeler.
✦ **Réalisez bien vos injections, sans oubli,** comme il est spécifié sur l'ordonnance, soit une injection de 162 mg par semaine.
✦ **Après avoir retiré la seringue préremplie du réfrigérateur,** son contenu doit être amené à température ambiante (18 à 28 °C), en 25 à 30 minutes, avant d'être injecté. La seringue ne doit pas être secouée. Après avoir enlevé le capuchon, l'injection doit être impérativement effectuée dans les cinq minutes. Des instructions complètes pour l'administration de RoActemra® figurent sur la notice qu'il est conseillé de lire.
✦ **Le contenu d'une seringue préremplie doit être administré en totalité** par injection sous-cutanée. Les sites d'injection recommandés (abdomen, cuisse et partie supérieure du bras) doivent être alternés et les injections ne doivent jamais être réalisées dans des grains de beauté, des cicatrices ou des zones où la peau est sensible, contusionnée, rouge, dure ou non intacte.
✦ **N'arrêtez jamais brutalement votre traitement** de vous-même.
✦ **Si des effets indésirables gênants** ou qui vous inquiètent surviennent, il faut en parler rapidement à votre médecin traitant qui, seul, peut décider de la meilleure conduite à tenir.
✦ **Si au cours de votre traitement, vous ressentez des symptômes suggérant une infection,** contactez immédiatement votre médecin.
✦ **Il arrive fréquemment d'avoir des réactions au site de l'injection** (rougeur, douleur, démangeaisons, hématome), ce qui est normal. Toutefois, si elles vous paraissent préoccupantes, par exemple en cas de lésion cutanée, éventuellement accompagnée d'un gonflement important ou d'un suintement au site d'injection, consultez votre médecin traitant.
✦ **Vous devez être à jour de vos vaccinations,** conformément aux recommandations vaccinales en vigueur, avant de débuter un traitement par RoActemra®.
✦ **Respectez bien les rendez-vous chez votre médecin, mais aussi et surtout au laboratoire d'analyses médicales** parce que votre traitement nécessite une surveillance régulière.
✦ **Buvez suffisamment d'eau au cours de la journée,** soit environ 1 à 1,5 litre en dehors des repas.
✦ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement, car il existe un risque d'interactions médicamenteuses. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un quelconque médicament.
✦ **Vous devez utiliser une contraception efficace** (femme en âge de procréer) tout au long du traitement.

résumé des caractéristiques du produit [RCP]). Mais dès le taux des enzymes atteint cinq fois la limite supérieure de la normale, le traitement doit être arrêté.

L'instauration du traitement par RoActemra® n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à 2 000 x 106/L.

Le traitement est interrompu dans certains cas, lorsque le nombre de neutrophiles est trop bas. De même, une diminution du nombre de plaquettes peut conduire à son arrêt.

Une carte de surveillance du patient doit être remise à tous les sujets traités par RoActemra®.

## Formation à l'injection

Après une formation appropriée à la technique d'injection SC, les patients peuvent s'auto-injecter RoActemra® si leur médecin les considère aptes à le faire.

## Conservation du produit

RoActemra® est conservé au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C ; il ne faut pas le congeler. Une fois sorti du réfrigérateur, le produit doit être administré dans les huit heures et être conservé à une température ne dépassant pas 30 °C.

## Contre-indications

En dehors de l'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients, une autre contre-indication est mentionnée : les infections sévères ou actives.

## Interactions médicamenteuses

Lors de l'instauration ou de l'interruption d'un traitement par tocilizumab, les patients recevant des médicaments qui sont métabolisés par les isoenzymes cytochromes P450 3A4 (CYP3A4), 1A2 ou 2C9 (atorvastatine, inhibiteurs calciques, théophylline, warfarine, phénytoïne, ciclosporine, benzodiazépines) nécessitant des ajustements individuels doivent être contrôlés dans la mesure où la posologie peut devoir être augmentée afin de maintenir l'effet thérapeutique.

Compte tenu de sa demi-vie d'élimination relativement longue (t1/2), l'effet du tocilizumab sur l'activité des enzymes du cytochrome P450 (CYP450) peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

## Effets indésirables

Les réactions au site d'injection observées (érythème, prurit, douleur et hématome) ont été d'intensité légère à modérée. La majorité d'entre elles s'est résolue spontanément et aucune n'a nécessité l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment (≥ 5 % des patients traités par tocilizumab en monothérapie ou en association avec un DMARD) sont des infections des voies respiratoires supérieures, des rhinopharyngites, des céphalées, de l'hypertension et une augmentation des alanines aminotransférases (ALAT).

Les effets indésirables les plus graves ont été les infections graves, les complications de diverticulite et les réactions d'hypersensibilité.

## Points particuliers

✦ **Des infections graves et parfois d'issue fatale** ayant été rapportées, les patients doivent être informés de contacter immédiatement leur médecin si un symptôme quelconque suggérant une infection se manifeste, afin de pouvoir procéder à une évaluation rapide et à l'administration du traitement approprié.

✦ **Les patients manifestant des symptômes pouvant suggérer une diverticulite compliquée,** par exemple une douleur abdominale, une hémorragie et/ou un trouble inexpliqué du transit intestinal avec fièvre, doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation afin d'identifier précocement une diverticulite, qui peut être associée à une perforation gastro-intestinale.

✦ **Si une réaction anaphylactique ou toute autre réaction grave d'hypersensibilité** apparaît, l'administration de RoActemra® doit être immédiatement stoppée, un traitement adapté instauré et celui par tocilizumab définitivement arrêté.

✦ **Une augmentation des transaminases hépatiques** étant possible, les ALAT et ASAT doivent être contrôlées toutes les quatre à huit semaines pendant les six premiers mois du traitement et toutes les 12 semaines par la suite.

✦ **En raison de possibles anomalies hématologiques,** les neutrophiles et les plaquettes doivent être contrôlés quatre à huit semaines après le début du traitement, et par la suite conformément aux pratiques cliniques habituelles.

✦ **Des augmentations des paramètres lipidiques,** notamment le cholestérol total, les lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol), ou de hausse densité (HDL-cholestérol) et les triglycérides, ont été observées chez des patients traités par tocilizumab. Une évaluation des paramètres lipidiques doit donc être effectuée quatre à huit semaines après le début du traitement par RoActemra®.

✦ **Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés simultanément** à un traitement par RoActemra®, dans la mesure où la sécurité clinique n'a pas été établie. Il est donc recommandé que tous les patients soient à jour de leurs vaccinations conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant de débuter un traitement par RoActemra®.

✦ **Des cas de pneumopathies interstitielles,** dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés depuis la commercialisation.

## Grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à trois mois après son arrêt. RoActemra® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue.
Une décision concernant la poursuite ou l'interruption de l'allaitement, ou la poursuite ou l'interruption du traitement doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de l'intérêt de RoActemra® pour la mère.

## Un nouveau médicament pour les dysfonctions érectiles

La structure chimique de l'alprostadil est identique à celle la prostaglandine E1, dont l'action comporte une vasodilatation des vaisseaux sanguins du tissu érectile des corps caverneux et une augmentation du débit des artères caverneuses, entraînant une rigidité pénienne.
L'érection apparaît dans un délai de 5 à 30 minutes suivant l'administration de Vitaros®. La demi-vie de l'alprostadil est courte chez l'homme et l'amélioration des érections dure une à deux heures après application.

✦ **Nom commercial :** Vitaros® (Majorelle Licensing).
✦ **DCI :** alprostadil.
✦ **Présentations :** crème à 300 µg se présentant dans un récipient unidose, AccuDose™. Chaque récipient unidose à usage unique contient 300 µg d'alprostadil dans 100 mg de crème.
✦ **Liste I.** Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.
✦ **Remboursé par la Sécurité sociale à 15 %** dans certains troubles, ASMR V.

## Indication

Vitaros® est indiqué chez les hommes à partir de 18 ans pour le traitement de la dysfonction érectile, définie par l'incapacité à atteindre ou à maintenir une érection suffisante du pénis pour permettre une performance sexuelle satisfaisante (*encadré 4*) [8].

## Posologie

Vitaros® est appliqué à l'extrémité du pénis. Chaque récipient unidose Vitaros® AccuDose™ est à usage unique.
L'effet apparaît dans un délai de cinq à 30 minutes suivant l'administration et perdure environ une à deux heures. Cependant, la durée effective est variable d'un patient à un autre.
La fréquence d'utilisation ne doit pas dépasser deux à trois fois par semaine, à raison d'une seule fois par tranche de 24 heures.
La dose initiale est déterminée par le médecin. Une dose de départ de 300 µg peut être envisagée, en particulier en cas de dysfonction érectile sévère, d'affection concomitante ou d'échec des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5). Chez les patients présentant une mauvaise tolérance à la dose de 300 µg, se manifestant sous forme d'effets indésirables locaux, la posologie peut être diminuée à 200 µg.

## Contre-indications

Même si Vitaros® est administré sous forme d'une crème pour usage local, il convient de respecter scrupuleusement les contre-indications suivantes :

- troubles sous-jacents tels qu'une hypotension orthostatique, un infarctus du myocarde ou une syncope ;
- hypersensibilité connue à l'alprostadil ou à l'un des autres composants ;
- affections susceptibles de prédisposer le patient à un priapisme (rigidité pénienne se prolongeant quatre heures ou plus), telles qu'une anémie falciforme ou la présence du trait drépanocytaire, une hyperplaquettose, une polyglobulie, un myélome multiple ou une leucémie ;
- existence d'une anomalie anatomique du pénis ;
- patient présentant un risque de thrombose veineuse ou un syndrome d'hyperviscosité et donc exposé à un risque accru de priapisme ;
- patients pour lesquels une activité sexuelle est déconseillée (instabilité cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, par exemple) ;
- rapports sexuels avec une femme en âge de procréer, sauf si le couple utilise un préservatif.

## Effets indésirables

✦ **Divers effets indésirables locaux surviennent fréquemment :** rash ; érythème ; sensation de brûlure, douleur, douleurs pulsatiles, picotements, engourdissement et œdème du pénis ; douleurs urétrales ; douleurs, inconfort, érythème et prurit génitaux ; érection augmentée, balanite. Chez les partenaires féminines, sensation de brûlure vulvo-vaginale et vaginite ont été décrites.
✦ **Il n'existe pas de signe évident que l'alprostadil augmente le risque d'événements cardiovasculaires** autres que les effets vasodilatateurs. Toutefois, les patients présentant une affection sous-jacente ou des facteurs de risque restent exposés à un risque accru en lien avec l'augmentation de l'activité sexuelle/physique associée à l'utilisation de ce produit.
✦ **Des érections se prolongeant plus de quatre heures** (priapisme), bien que rares, ont été observées. Dans ce cas, le patient doit consulter un médecin immédiatement. L'absence de traitement immédiat du priapisme peut entraîner des lésions du tissu pénien et une impuissance permanente.
✦ **Des cas d'hypotension symptomatique** (sensations de vertige) et de syncope ont été signalés chez un faible pourcentage de patients.

## Références

[1] Canadian Dermatology Association. Rosacée. www.dermatology.ca/fr/peau-cheveux-ongles/la-peau/rosacee/#!/fr/peau-cheveux-ongles/la-peau/rosacee/quels-sont-les-declenc

[2] Dermato.info. Couperose et rosacée. http://dermato-info.fr/article/Couperose_et_rosacee

[3] Cochois I. Soolantra : premier médicament topique à base d'ivermectine dans le traitement de la rosacée. Septembre 2015. www.vidal.fr/actualites/16199/soolantra_premier_medicament_topique_a_base_d_ivermectine_dans_le_traitement_de_la_rosacee/

[4] Paitraud D. Bemfola (follitropine alfa) : nouveau médicament biosimilaire dans la prise en charge de l'infertilité. Mai 2015. www.vidal.fr/actualites/15609/bemfola_follitropine_alfa_nouveau_medicament_biosimilaire_dans_la_prise_en_charge_de_l_infertilite/

[5] Haute Autorité de santé (HAS). Bemfola (follitropine alfa recombinante), gonadotrophine. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Décembre 2014. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/bemfola_03122014_synthese_ct13788.pdf

[6] Paitraud D. RoActemra (tocilizumab) : nouvelle présentation en solution injectable SC disponible en ville. Mai 2015. www.vidal.fr/actualites/15545/roactemra_tocilizumab_nouvelle_presentation_en_solution_injectable_sc_disponible_en_ville/

[7] Haute Autorité de santé (HAS). RoActemra (tocilizumab), inhibiteur des récepteurs de l'interleukine 6 par voie sous-cutanée. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Juillet 2014. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-10/roactemra_sapub_ct13696.pdf

**Références**

[8] Haute Autorité de santé (HAS). Vitaros crème (alprostadil), médicament utilisé dans les troubles de l'érection. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Mars 2015. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-05/vitaros_sapub_ct13500.pdf

### Encadré 4. Conseil au patient lors de la délivrance de Vitaros®

✦ **Conservez Vitaros® au réfrigérateur,** entre 2 et 8 °C. Veillez à ne pas le congeler. Néanmoins, les sachets non entamés peuvent être conservés en dehors du réfrigérateur pendant trois jours au maximum avant utilisation, à une température ne dépassant pas 25 °C. Une fois ce délai expiré, le produit doit être éliminé s'il n'a pas été utilisé.

✦ **Appliquez Vitaros® à l'extrémité du pénis,** au niveau du méat, dans les cinq à 30 minutes précédant un rapport sexuel. Pour cela :

- lavez-vous les mains avant l'application ;
- saisissez l'extrémité du pénis et élargissez délicatement l'ouverture du méat urétral ;
- appuyer lentement (cinq à dix secondes) sur le piston du récipient jusqu'à ce que toute la crème soit sortie ;
- veillez à ne pas introduire l'embout du récipient dans le méat urétral ;
- tenez le pénis à la verticale pendant environ 30 secondes afin de permettre une bonne pénétration de la crème. Il est possible de faire pénétrer toute crème en excès sur le méat dans la peau entourant le site d'application en massant délicatement l'endroit du bout du doigt.

✦ **Attention, chaque dose de Vitaros® est à usage unique.** Remettez le capuchon sur le récipient unidose AccuDose™ et placez celui-ci dans le sachet qui a été ouvert, puis fermez ce dernier en le repliant et éliminez-le.

✦ **Attention, lavez-vous les mains après l'application** car Vitaros® peut, en cas de contact avec les yeux, provoquer une irritation.

✦ **La fréquence d'emploi ne doit pas dépasser deux à trois utilisations par semaine,** à raison d'une seule fois par tranche de 24 heures.

✦ **L'effet apparaît dans un délai de cinq à 30 minutes** suivant l'administration et perdure environ une à deux heures. Cependant, la durée effective est variable d'un patient à un autre.

✦ **Si des effets indésirables gênants** ou qui vous inquiètent surviennent, il faut en parler rapidement à votre médecin traitant qui, seul, peut décider de la meilleure conduite à tenir. Les effets indésirables les plus fréquents sont locaux, au niveau du pénis : sensation de brûlure, douleur, douleurs pulsatiles, picotements, engourdissement, œdème…

✦ **S'il vous arrive d'avoir une érection durant quatre heures ou plus,** il vous faut demander immédiatement une aide médicale.

✦ **Vitaros® n'offre aucune protection contre la transmission des infections sexuellement transmissibles** (IST).

✦ **Il faut informer votre partenaire sexuel** sur le fait que vous utilisez Vitaros® car des événements indésirables (irritation vaginale essentiellement) peuvent être ressentis. L'utilisation d'un préservatif est, par conséquent, recommandée.

✦ **Il convient d'utiliser un préservatif** en cas de rapport sexuel oral (fellation) ou anal.

✦ **Ne pratiquez aucune automédication** pendant votre traitement car il existe un risque d'interactions médicamenteuses. Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre un quelconque médicament.

## Interactions médicamenteuses

✦ **Vitaros® ne doit pas être utilisé en association avec des inhibiteurs de la PDE5,** car il n'est pas possible d'exclure une augmentation du risque cardiovasculaire supplémentaire.

✦ **Il existe un risque de priapisme** en cas d'association avec des médicaments qui relâchent la musculature lisse tels que la papavérine ou avec des produits utilisés pour induire des érections tels que les antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques (phentolamine par voie intracaverneuse ou moxisylyte).

✦ **Une association avec des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires** peut entraîner un risque accru de saignement urétral, d'hématurie.

✦ **Les patients recevant un traitement antihypertenseur ou vasoactif** concomitant peuvent être exposés à un risque accru d'hypotension, notamment les sujets âgés.

## Grossesse et allaitement

Les femmes enceintes ou allaitantes ne doivent pas être exposées à Vitaros®. Il convient d'utiliser un préservatif lors de rapports sexuels avec des femmes en âge de procréer, enceintes ou qui allaitent.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts.

# Évaluez-vous !

**Jacques BUXERAUD**[a,*]
Professeur des Universités

**Sébastien FAURE**[b]
Professeur des Universités

[a]Faculté de pharmacie, 2 rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges cedex, France

[b]UFR santé, département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

Cette formation doit se faire progressivement. Chacun doit trouver le moyen qui lui correspond. Proposez la aux membres de l'équipe officinale et à vos stagiaires. Un travail collégial peut aussi être réalisé.

✦ **Évaluation diagnostique**

Étape 1 – Répondez aux questions, puis attribuez-vous une note sur 20 points (1 point par réponse juste). Cette note vous renvoie à la grille d'appréciation.

Étape 2 – Améliorez vos connaissances en travaillant la formation dans ce module.

Étape 3 – Réévaluez-vous en vous attribuant une seconde note. Travailler à nouveau ce module jusqu'à l'obtention d'une note comprise entre 17 et 20 points.

Étape 4 – Laissez de côté ce module pendant quelques semaines, puis réévaluez-vous. Répétez une évaluation sur ce module deux ou trois fois par an.

✦ **Évaluation formative**

Étape 1 – Lisez et travaillez directement à votre rythme le module de formation.

Étape 2 – Répondez aux questions, puis attribuez-vous une note sur 20 points.

Étape 3 – Continuez dans le système travail/évaluation jusqu'à ce que votre appréciation soit maximale.

✦ **Sans évaluation**

Si les questions de la grille d'évaluation vous découragent, lisez et travaillez périodiquement et à votre rythme le module de formation, sans réaliser d'évaluation.

✦ **Règlement de la notation**

Chaque question est notée sur 1 point. Pour vous attribuer 1 point, il faut avoir répondu parfaitement aux questions. Si la réponse comporte 3 cases à cocher, il faut avoir coché les 3 cases pour s'attribuer 1 point : si vous n'en avez coché que 2, la note attribuée à cette question est 0.

Entre 18 et 20 points : vos connaissances sont excellentes.

Entre 16 et 18 points : vous avez de très bonnes connaissances, seules quelques améliorations sont nécessaires.

Entre 14 et 16 points : vos connaissances sont plutôt bonnes, vous pouvez les améliorer.

Entre 12 et 14 points : assez bien, mais vous pouvez faire mieux.

Entre 10 et 12 points : moyen, la formation vous apportera les compléments.

Entre 8 et 10 points : vos connaissances sont insuffisantes, la formation est nécessaire.

Entre 6 et 8 points : vous avez des lacunes importantes, travaillez.

Entre 0 et 6 points : très insuffisant, travaillez activement cette formation.

**1. Quelle(s) est (sont) l' (les) indication(s) de la spécialité Bosulif®, nouvel antinéoplasique ciblé, inhibiteur de tyrosine kinase ?**
- **A** ☐ Cancer du sein
- **B** ☐ Cancer du rein
- **C** ☐ Cancer de la prostate
- **D** ☐ Mélanome
- **E** ☐ Leucémie myéloïde chronique

**2. Sous quels dosages les comprimés pelliculés de Bosulif® sont-ils disponibles ?**
- **A** ☐ 50 mg
- **B** ☐ 100 mg
- **C** ☐ 250 mg
- **D** ☐ 400 mg
- **E** ☐ 500 mg

**3. Parmi les effets indésirables suivants, quels sont ceux pouvant survenir lorsqu'un patient est traité par Stivarga® ?**
- **A** ☐ Toxicité cutanée
- **B** ☐ Troubles hépatiques
- **C** ☐ Troubles hémorragiques
- **D** ☐ Surdité
- **E** ☐ Hypertension artérielle

**4. Parmi les propositions suivantes concernant la spécialité Erivedge®, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?**
- **A** ☐ La dose recommandée est d'une gélule de 150 mg, une fois par jour
- **B** ☐ La dose recommandée est d'une gélule de 150 mg, deux fois par jour
- **C** ☐ Le traitement peut induire un risque de survenue de carcinome épidermoïde cutané
- **D** ☐ Il s'agit d'un médicament utilisable au cours de la grossesse
- **E** ☐ Le traitement au long cours se fait sur trois semaines consécutives avec une semaine d'arrêt

**5. Quelle(s) est (sont) l' (les) indication(s) de la spécialité Soolantra® crème ?**
- **A** ☐ Psoriasis
- **B** ☐ Acné

*Auteur correspondant.
*Adresse e-mail :* jacques.buxeraud@unilim.fr (J. Buxeraud).



© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.03.020

C ☐ Rosacée
D ☐ Zona
E ☐ Urticaire

**6. Qu'est-ce que la spécialité Bemfola® ?**
A ☐ Un contraceptif estroprogestatif
B ☐ Une gonadotrophine, stimulant folliculaire
C ☐ Un bisphosphonate pour traiter l'ostéoporose
D ☐ Un anti-estrogène utilisé dans le cancer du sein
E ☐ Un progestatif pour la ménopause

**7. Dans quelle population la spécialité Bemfola® est-elle indiquée ?**
A ☐ Chez les femmes adultes
B ☐ Chez les hommes adultes
C ☐ Exclusivement chez la femme
D ☐ Exclusivement chez l'homme

**8. Dans la prévention de quelle maladie le nouveau vaccin Zostavax® est-il indiqué ?**
A ☐ Hépatite B
B ☐ Grippe
C ☐ Varicelle
D ☐ Hépatite A
E ☐ Zona

**9. Quelle(s) est (sont) l' (les) indication(s) de la spécialité Harvoni® ?**
A ☐ Sida
B ☐ Hépatite B
C ☐ Hépatite C
D ☐ Infections à Herpès virus
E ☐ Cancer bronchique non à petites cellules

**10. Que risque-t-il de se produire lorsque Harvoni® est administré avec de l'amiodarone ?**
A ☐ Aucun risque particulier
B ☐ Risque de bradycardie sévère
C ☐ Risque accentué de photosensibilisation
D ☐ Risque de développer une pathologie rétinienne
E ☐ Risque de survenue d'insuffisance rénale

**11. La spécialité Viekirax® contient du ritonavir.**
A ☐ Vrai
B ☐ Faux

**12. Quelle(s) est (sont) l' (les) indication(s) de la spécialité Exviera® ?**
A ☐ Sida
B ☐ Hépatite B
C ☐ Hépatite C
D ☐ Infections à Herpès virus
E ☐ Cancer bronchique non à petites cellules

**13. Parmi les propositions suivantes concernant la spécialité Tecfidera®, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?**
A ☐ L'administration se fait par voie orale
B ☐ Elle s'administre par voie injectable
C ☐ Il s'agit d'une spécialité indiquée pour améliorer le périmètre de marche des malades atteints de sclérose en plaques (SEP)
D ☐ C'est un médicament d'exception
E ☐ Il s'agit d'un interféron

**14. Parmi les propositions suivantes concernant la spécialité Plegridy®, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?**
A ☐ Elle se prend par voie orale
B ☐ Elle s'administre par voie injectable
C ☐ Il s'agit d'une spécialité indiquée pour améliorer le périmètre de marche des malades atteints de SEP
D ☐ C'est un médicament d'exception
E ☐ Il s'agit d'un interféron

**15. Quelle(s) est (sont) l' (les) indication(s) de la spécialité Relvar Elipta® ?**
A ☐ Asthme exclusivement
B ☐ Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) exclusivement
C ☐ Asthme et BPCO
D ☐ Mucoviscidose
E ☐ Rhinite allergique saisonnière

**16. Quelle(s) est (sont) l' (les) indication(s) de la spécialité Striverdi Respimat® ?**
A ☐ Mucoviscidose avec mutation du gène *CFTR*
B ☐ Pneumopathie virale
C ☐ Hypertension artérielle pulmonaire
D ☐ Asthme
E ☐ BPCO

**17. Parmi les propositions suivantes concernant la spécialité RoActemra®, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?**
A ☐ L'administration est orale
B ☐ Elle s'administre par voie injectable
C ☐ Il s'agit d'un médicament indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde
D ☐ C'est un médicament d'exception
E ☐ Elle doit être conservée au réfrigérateur entre 2 et 8 °C

**18. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés simultanément à un traitement par RoActemra®.**
A ☐ Vrai
B ☐ Faux

**19. Quelle est la dénomination commune internationale (DCI) de Vitaros® ?**
A ☐ Avanafil
B ☐ Sildénafil
C ☐ Tadalafil
D ☐ Vardénafil
E ☐ Alprostadil

**20. Parmi les médicaments suivants, lequel est indiqué dans le traitement de la SEP ?**
A ☐ Harvoni®
B ☐ Tecfidera®
C ☐ Bemfola®
D ☐ Stivarga®
E ☐ Erivedge®

**Réponses commentées**

**1E.** Bosulif® est un nouvel antinéoplasique ciblé, inhibiteur de tyrosine kinase, indiqué dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique.

**2B, E.** Bosulif® se présente sous la forme de comprimés pelliculés dosés à 100 et 500 mg.

**3A, B, C, E.** Les effets indésirables qui peuvent survenir lorsqu'un patient est traité par Stivarga® sont une toxicité cutanée, des troubles hépatiques ou hémorragiques et une hypertension artérielle.

**4A, C.** Erivedge® s'utilise à la dose d'une gélule de 150 mg, une fois par jour. Le traitement peut induire un risque de survenue de carcinome épidermoïde cutané.

**5C.** Soolantra® crème est destinée à traiter la rosacée.

**6B.** Bemfola® est une gonadotrophine, stimulant folliculaire.

**7A, B.** Bemfola® bénéficie d'une indication chez les femmes et les hommes adultes.

**8E.** Zostavax® est un nouveau vaccin contre le zona.

**9C.** Harvoni® est un nouveau médicament indiqué pour traiter l'hépatite C.

**10B.** Lorsque Harvoni® est administré avec de l'amiodarone, il y a un risque de bradycardie sévère.

**11A.** La spécialité Viekirax® contient du ritonavir.

**12C.** Exviera® est un nouveau médicament indiqué pour traiter l'hépatite C.

**13A, D.** Tecfidera® s'administre par voie orale. Il s'agit d'un médicament d'exception.

**14B, D, E.** Plegridy® est un interféron pégylé qui s'administre par voie injectable. C'est un médicament d'exception.

**15C.** Relvar Elipta® est indiqué en traitement de l'asthme et de la BPCO.

**16E.** Striverdi Respimat® est indiqué dans la BPCO.

**17B, C, D, E.** RoActemra® est un médicament indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit d'un médicament d'exception qui s'administre par voie injectable et qui doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.

**18A.** Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés simultanément à un traitement par RoActemra®.

**19E.** La DCI de Vitaros® est l'alprostadil.

**20B.** Tecfidera® est indiqué dans le traitement de la SEP.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.